



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202346364 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：112107814

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07K16/44 (2006.01)

A61K47/68 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/03/03 美國

63/316,338

(71) 申請人：耶魯大學 (美國) YALE UNIVERSITY (US)

美國

美商吉諾生物公司 (美國) GENNAO BIO, INC. (US)

美國

(72) 發明人：昆捷諾 伊萊亞斯 QUIJANO, ELIAS (US)；葛列茲 彼得 GLAZER, PETER

(US)；史昆多 史戴芬 SQUINTO, STEPHEN (US)；路德威 戴爾 LUDWIG, DALE

(US)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：159 項 圖式數：24 共 344 頁

(54) 名稱

人源化 3E10 抗體、變體及其抗原結合片段

(57) 摘要

本揭示內容提供人源化 3E10 抗體及其抗原結合片段。亦揭示使用人源化 3E10 抗體及其抗原結合片段以遞送載物的組成物及方法。

The disclosure provides humanized 3E10 antibodies and antigen binding fragments thereof. Compositions and methods of using the humanized 3E10 antibodies and antigen binding fragments thereof to deliver cargo are also disclosed.

指定代表圖：

WT 3E10 抗體序列

>3E10-HC

EVQLVESGGGLV^KPGGSRKLS^{CAASGFTFSDYGMHWVRQ}APEK^{GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISR}DNAK
NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARR^{GLLLDYWGQGTTLTV}SAASTK^{GPSVFP}LAPSSK^{STSGGTAALGCLVKDYFPEP}
VTVSWNSGALTS^{GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTV}PSSSLGTQ^{TYICNVNHKPSNTKVDK}KVEPKSCDK^{THTCPPC}
PAPELLGGPSVFL^{FPPKPKD}TLMI^{SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK}FNWYVDG^{VEVHNAKTKPREEQYN}STYRVVSV
LTVLHQDWLNG^{KEYKCKVSNKALPAPIEKTI}SKAKGQ^{PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL}VKG^{FYP}PSDIAVEW
ESNGQPENNYK^{TTTPVLDSDGSFFLYSKLTV}DKSRWQQGNV^{FSCSVMHEALHNHYTQKLSLS}SPGK (SEQ ID
NO:1)

>3E10-VH

EVQLVESGGGLV^KPGGSRKLS^{CAASGFTFSDYGMHWVRQ}APEK^{GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISR}DNAK
NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARR^{GLLLDYWGQGTTLTV}SS (SEQ ID NO:2)

>3E10-VH-CDR1

DYGMH (SEQ ID NO:3)

>3E10-VH-CDR2

YISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO:4)

>3E10-VH-CDR3

RGLLDY (SEQ ID NO:5)

>3E10-HC-SP

MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:6)

>3E10-LC

DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS^{CRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGV}PARFSGSGSDFT
LN^{IHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGG}TKLEIK^{RTVAAPS}VFI^{PPSDEQLKSGTASV}VCLLN^{FP}Y^PREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSK^{DSTYLSLSTLTL}SKADY^{EKHKVYACEVTHQGLSP}VTK^SFN^RGEC (SEQ ID
NO:7)

>3E10-VL

DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS^{CRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGV}PARFSGSGSDFT
LN^{IHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGG}TKLEIK (SEQ ID NO:8)

>3E10-VL-CDR1

RASKSVSTSSYSYMH (SEQ ID NO:9)

>3E10-VL-CDR2

YASYLES (SEQ ID NO:10)

>3E10-VL-CDR3

QHSREFPWT (SEQ ID NO:11)

>3E10-LC-SP

MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:12)

【圖 1】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 人源化3E10抗體、變體及其抗原結合片段

【英文發明名稱】 HUMANIZED 3E10 ANTIBODIES, VARIANTS, AND
ANTIGEN BINDING FRAGMENTS THEREOF

【中文】

本揭示內容提供人源化3E10抗體及其抗原結合片段。亦揭示使用人源化3E10抗體及其抗原結合片段以遞送載物的組成物及方法。

【英文】

The disclosure provides humanized 3E10 antibodies and antigen binding fragments thereof. Compositions and methods of using the humanized 3E10 antibodies and antigen binding fragments thereof to deliver cargo are also disclosed.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 人源化3E10抗體、變體及其抗原結合片段

【英文發明名稱】 HUMANIZED 3E10 ANTIBODIES, VARIANTS, AND
ANTIGEN BINDING FRAGMENTS THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭示內容係有關人源化3E10抗體及其抗原結合片段，例如，用於將治療性載物遞送至細胞中。

〔序列表簡述〕

【0002】 此遞呈文件隨附一份「序列表XML」，其包含SEQ ID NOs: 1-161，創建於2023年3月1日，169 KB，符合37 CFR §§1.831至1.835，經由USPTO專利電子歸檔系統以XML檔案提交。37 CFR § 1.835(a)(1)。

【先前技術】

【0003】 在基於多核苷酸之癌症療法中，已演化出許多不同的策略。舉例而言，諸如樣式辨識受體之免疫刺激性多核苷酸已在各種癌症免疫療法中用於辨識促炎性細胞介素之介質。基因調節多核苷酸(例如，siRNA、miRNA、ASO等)已用於使靶向基因靜默，調節涉及癌症進展的傳訊路徑。編碼治療性蛋白質之多核苷酸(例如，編碼抗原或癌症免疫治療蛋白質之mRNA或質體)已在治療上使用。功能性核酸(諸如適體)已被使用，類似於基於抗體之癌症療法，例如，藉由結合及阻斷關鍵腫瘤學標靶，諸如PD-1。基因編輯多核苷酸亦用於使癌症介質之表現靜默。針對彼等各種基於多核苷酸之癌症療法的回顧。參見例如，Zhou S.等人，*Medicine in Drug Discovery*, 2020. 6:100023，Hager等人，*Cells*. 2020. 9(9):2061，其內容通過引用整體併入本文。

【0004】 儘管彼等基於多核苷酸之療法在臨床前研究中已顯示出一些成功，但在評估治療功效時，其等在臨床試驗中未達到預期。參見例如，Lopes等人，Cancer DNA vaccines: Current preclinical and clinical developments and future perspectives. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. 38, 146；Dome等人，Therapeutic Cancer Vaccination with ex vivo RNA-Transfected Dendritic Cells-An Update. *Pharmaceutics.* 2020. 12, 92，其內容通過引用整體併入本文。一阻礙為核酸不易穿過細胞膜。此外，核酸易於由存在於皮膚、組織及血液中之細胞外核酸酶而降解。Kowalski PS等人，*Mol Ther.*, 27(4):710-28 (2019)，其內容通過引用整體併入本文。

【0005】 已知鼠科抗DNA抗體3E10可穿透細胞且至少部分地定位至細胞之細胞核。參見例如，Weisbart R.H.等人，1998。J. Autoimm.；11:539-546.，其內容通過引用整體併入本文。因此，已提出，3E10及其衍生物可作為標靶劑以用於體內遞送治療劑。然而，當在人類中投予時，鼠科抗體具有免疫原性，特別是在慢性投予期間。藉由人源化而降低非人類抗體之免疫原性的數種技術為本領域中已知。然而，並非所有人源化抗體皆保持其等親本非人類抗體之有利特徵。

【發明內容】

【0006】 鑒於以上先前技術，本領域中需要人源化3E10抗體及其抗原結合片段。此類人源化3E10抗體將促進用於遞送治療性載物(諸如治療性多核苷酸、多胜肽及化學劑)至標靶細胞中的改進方法。基於多核苷酸之療法，例如，由於其等編碼任何多胜肽的多功能性、可高度重現之製造方法的可用性、對多核苷酸序列進行簡單且精確調整的能力、其等之便宜性質、其等特異性地靶向及/或編輯任何基因序列的能力等，從而呈現出治療疾病的有前景路徑。然而，

將多核苷酸治療劑體內遞送至特定組織已造成許多挑戰，包括外來核酸在身體中的快速降解及由常用遞送載劑(諸如微脂體及病毒載體)引起的免疫原性。參見例如，Zhou等人，*Medicine in Drug Discovery*, 6 (2020) 100023及Dahlman等人，*Nature Nanotechnol.* 9(8):648-655 (2014)，其內容通過引用整體併入本文。

【0007】 有利地，本揭示內容提供人源化3E10抗體及其抗原結合片段，其保留核心3E10性質，諸如基於ENT2之細胞穿透活性及核酸結合活性。因此，如本文中所述，本揭示內容提供人源化3E10抗體及其抗原結合片段、醫藥組成物及使用其治療各種醫療病症之方法。

【0008】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

【0009】 在一些實施例中，輕鏈可變結構域(3E10-VL)包含一或多個胺基酸殘基，其選自第15號位置之脯胺酸(Pro)、第22號位置之蘇胺酸(Thr)、第49號位置之酪胺酸(Tyr)、第74號位置之Thr、第76號位置之天門冬醯胺酸(Asn)、第80號位置之丙胺酸(Ala)、第81號位置之Asn、第83號位置之Thr、第85號位置之Asn及第104號位置之纈胺酸(Val)，其根據Kabat編號進行編號。在一些實施例中，3E10-VL包括相對於具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR組不具有超過6個胺基酸取代。

【0010】 同樣地，在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一重鏈可變結構域(3E10-VH (SEQ ID NO:2))，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ

ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

【0011】 在一些實施例中，重鏈可變結構域(3E10-VH)包含一或多個胺基酸殘基，其選自第13號位置之麩醯胺酸(Gln)、第18號位置之白胺酸(Leu)、第19號位置之精胺酸(Arg)、第42號位置之甘胺酸(Gly)、第49號位置之絲胺酸(Ser)、第77號位置之Ser、第79號位置之酪胺酸(Tyr)、第82號位置之Asn、第84號位置之Ala、第89號位置之Val、第108號位置之白胺酸(Leu)、第109號位置之Val及第113號位置之Ser，其根據Kabat編號進行編號。在一些實施例中，3E10-VH包括一組CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代。

【0012】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈CDR1，其中第31號位置為天門冬胺酸，其根據Kabat編號進行編號。

【0013】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含3E10-VL之第72號位置之離胺酸，其根據Kabat編號進行編號，其支持核酸結合親和力。此胺基酸殘基突變為酪胺酸會破壞與DNA受質的高親和力結合。此外，3E10-VH之第37號及38號位置之精胺酸及離胺酸似乎有益於核酸結合。彼等殘基分別突變為白胺酸及精胺酸會降低抗體以高親和力結合DNA受質的能力。

【0014】 在一些實施例中，本揭示內容提供用於改良將核酸遞送至細胞中之組成物及方法，例如不依賴於諸如微脂體、病毒載體等單獨遞送載劑。在一些實施例中，本揭示內容提供用於改進核酸遞送至細胞中的組成物及方法。在

一些實施例中，組成物包括(i)具有核酸結合活性之人源化3E10抗體或其抗原結合片段及(ii)核酸載物，例如，治療性多核苷酸、編碼多胜肽之核酸、功能性核酸、編碼功能性核酸之核酸或其組合。在一些實施例中，元件(i)及(ii)係非共價結合以形成複合物。在一些實施例中，元件(i)及(ii)係共價結合。在各種實施例中，核酸包含DNA (單股或雙股)、RNA、PNA或其他經修飾核酸。

【0015】 在一些實施例中，本揭示內容提供共價結合治療劑之人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療劑為治療性核酸。在一些實施例中，治療劑為化學劑，在一些實施例中，治療劑為治療性蛋白質或多胜肽。在一些實施例中，彼等結合物用於將治療劑遞送至細胞中之方法，例如，不需要單獨遞送載劑，諸如微脂體、病毒載體等。在一些實施例中，結合物為融合蛋白，其中3E10抗體或其抗原結合片段之多胜肽及治療性多胜肽係由相同閱讀框編碼及轉譯。

【0016】 亦提供藉由將細胞與一有效量之複合物及本文所述之複合物接觸而使載物(例如，核酸、化學劑或治療性蛋白質或多胜肽)遞送至細胞中的方法。接觸可發生在體外、離體或體內。在一些實施例中，向有需求之受試者投予一有效量之離體處理細胞，例如，以一有效量治療疾病或病症之一或多種症狀。

【0017】 在一些實施例中，接觸係於向有需求之受試者投予後在體內發生。受試者可患有疾病或病症，諸如遺傳性病或癌症。可向受試者投予(例如藉由注射或輸注)一有效量之組成物，以減少受試者之疾病或病症之一或多種症狀。

【0018】 亦提供組成物及方法之應用，且包括(但不限於)基因療法及T細胞或CAR T細胞製造、形成及/或療法。

【圖式簡單說明】

【0019】 [圖1] (SEQ ID NO:1-12)闡明親本3E10單株抗體之胺基酸序列。

【0020】 [圖2A (SEQ ID NO:13-25)、2B及2C]闡明根據本揭示內容之一些實施例之D31N變體(圖2A (SEQ ID NO:13-25)、其他CDR變體(圖2B)及3E10單株抗體之額外設想的CDR變體(圖2C)之胺基酸序列。

【0021】 [圖3]闡明根據本揭示內容之各種實施例之3E10單株抗體之示例電荷保留的CDR變體。

【0022】 [圖4]闡明根據本揭示內容之各種實施例之示例CDR變體，其含有3E10單株抗體之胺基酸取代、電荷保留的胺基酸取代及合理化設計的胺基酸取代之組合。

【0023】 [圖5]闡明根據本揭示內容之各種實施例之人源化3E10可變重鏈(3E10-VH)結構域之胺基酸序列。

【0024】 [圖6]闡明根據本揭示內容之各種實施例之缺少訊息胜肽之成熟人源化3E10重鏈(3E10-HC)的胺基酸序列。

【0025】 [圖7]闡明根據本揭示內容之各種實施例之人源化3E10重鏈(3E10-HC)的胺基酸序列。

【0026】 [圖8]闡明根據本揭示內容之各種實施例之人源化3E10可變輕鏈(3E10-VL)結構域的胺基酸序列。

【0027】 [圖9]闡明根據本揭示內容之各種實施例之缺少訊息胜肽之成熟人源化3E10輕鏈(3E10-LC)的胺基酸序列。

【0028】 [圖10]闡明根據本揭示內容之各種實施例之人源化3E10輕鏈(3E10-LC)的胺基酸序列。

【0029】 [圖11A及11B]闡明3E10-scFv構築體之分子模型的靜電表面電位效果圖，其顯示推定的核酸結合口袋(NAB1)。圖11A額外顯示由殘餘的HC CDR1

第31號殘基處之胺基酸取代所引起的預測結構及靜電電位變化。圖11B為3E10-scFv (Pymol)之分子建模示意圖，其中NAB1胺基酸殘基由點狀的點顯示。

【0030】 [圖12A、12B、12C、12D及12E]整體顯示根據本揭示內容之一些實施之各種人源化3E10構築體(如實施例1所述)之核酸結合表徵的結果。

【0031】 [圖13]闡明整體顯示如實施例3所指之PBS(對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、單獨的增加人源化3E10抗體之量、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)在THP-1單核球中的第1型IFN反應之4天時程的直方圖。

【0032】 [圖14]闡明整體顯示如實施例3所指之PBS(對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、單獨的增加人源化3E10抗體之量、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)在THP-1單核球中的第1型IFN反應之4天時程的直方圖。

【0033】 [圖15]闡明整體顯示如實施例4所指之PBS(對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、單獨的增加人源化3E10抗體之量、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)在THP-1單核球中的第1型IFN反應之4天時程的直方圖。

【0034】 [圖16]闡明整體顯示如實施例3所指之PBS(對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、單獨的增加人源化3E10抗體之量、及非人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)在THP-1單核球中的第1型IFN反應之4天時程的直方圖。

【0035】 [圖17]闡明整體顯示在荷瘤小鼠(CT-26大腸直腸癌模型)中人源化3E10抗體在腫瘤、肝臟、腎臟、脾臟、四頭肌及腓腸肌中攝入(+/-)二吡待摩(dipyridamole)的直方圖。

【0036】 [圖18]闡明用於測量胰管腺癌(Pancreatic ductal

adenocarcinoma, PDAC)鼠科模型中3E10-D31N IgG4變體之生物分佈的實驗概要。

【0037】 [圖19A、19B、19C、19D及19E]闡明如實施例8所指之3E10-D31N及3E10-D31N IgG4 Fc變體的結合動力學及親和力測量。

【0038】 [圖20A]闡明在MDA-MB-231鼠科模型中GFP mRNA之嵌合3E10-D31N遞送。

【0039】 [圖20B]闡明一項在KPC同基因腫瘤模型中測試GFP mRNA之嵌合3E10-D31N遞送及GFP mRNA之人源化3E10抗體構築體(V66)遞送的比較性研究。

【0040】 [圖21]闡明用於GFP mRNA有效負載之標靶功能性遞送的腫瘤及正常組織表現。

【0041】 [圖22]闡明B16腫瘤模型中嵌合3E10 D31N及人源化3E10抗體(V66)之比較，其係測量抗體3p-hpRNA複合物植入後天數的腫瘤體積。

【0042】 [圖23A、23B、23C、23D、23E、23F、23G、23H、23I、23J、23K、23L、23M、23N、23O、23P及23Q]整體闡明如實施例12所述之人源化3E10(D31N)抗體V66的血清及組織藥物動力學輪廓，如每一圖中所指，在C57Bl/6小鼠中進行單劑量、劑量遞增、藥物動力學研究。

【0043】 [圖24A、24B、24C及24D]整體提供如實施例12所述之人源化3E10(D31)抗體V66之血清及組織藥物動力學研究的摘要分析及統計。

【實施方式】

參考相關申請案

【0044】 本申請案主張於2022年3月3日提交之美國臨時申請案第63/316,338號之優先權，其通過引用整體併入本文。

【0045】 在各種態樣及實施例中，本揭示內容提供人源化3E10抗體及其抗原結合片段，以及使用其將載物(例如，多核苷酸、多胜肽或化學劑)遞送至細胞中之方法。本文所述之人源化3E10抗體及其抗原結合片段可穿透細胞，其協助遞送載物(例如，多核苷酸、多胜肽或化學劑)跨越細胞膜並進入細胞質及/或細胞核而不需要單獨的遞送載劑。有利地，由於本文所述之3E10抗體及抗原結合片段已經人源化，因此相較於鼠科及嵌合3E10親本抗體，當向人類投予時，其等之免疫原性較低。此外，本文所述之人源化3E10抗體及抗原結合片段保留關鍵3E10性質，諸如序列非特異性核酸結合及抗原介導之細胞穿透。此外，如實施例中所報導，人源化3E10可變重鏈及可變輕鏈結構域之各種組合具有不同的核酸結合親和力，允許更好地控制體內核酸結合及釋放。

定義

【0046】 本揭示內容中使用的術語僅用於描述特定實施例之目的，而未旨在限制本發明。如用於本發明之描述及隨附之申請專利範圍，除非上下文中另有明確指示，否則單數形式「一」、「一者」及「該」旨在包括複數形式。亦將理解，如本文中使用的術語「及/或」意指且涵蓋一或多個相關列出項目之任何及所有可能的組合。除非上下文中另有要求，否則將進一步理解，當用於本說明書時，術語「包括」、「包含」或其任何變型指定存在所述特徵、整數、步驟、操作、元件及/或組分，但不排除存在或添加一或多個其他特徵、整數、步驟、操作、元件、組分及/或其群組。此外，在某種程度上，當術語「包括」、「涵蓋」、「具有」、「含有」、「帶有」或其變體用於實施方式及/或申請專利範圍中時，此類術語旨在以類似於術語「包含」的方式涵蓋。

【0047】 除非本文中另有指明，否則本文中數值範圍之引用僅旨在作為單獨提及之落入範圍內之每一單獨數值的速記方法，且每一單獨數值皆併入說明書中，如同其在本文中單獨引用的一般。

【0048】 術語「約」之用途旨在描述大約 $\pm 10\%$ 範圍內之高於或低於所述值的值。

【0049】 如本文中使用的術語「及/或」意指且涵蓋一或多個相關列出項目之任何及所有可能的組合。

【0050】 除非上下文中另有要求，否則術語「包括」、「包含」或其任何變型指定存在所述特徵、整數、步驟、操作、元件及/或組分，但不排除存在或添加一或多個其他特徵、整數、步驟、操作、元件、組分及/或其群組。此外，在某種程度上，當術語「包括」、「涵蓋」、「具有」、「含有」、「帶有」或其變體用於實施方式及/或申請專利範圍中時，此類術語旨在以類似於術語「包含」的方式涵蓋。

【0051】 除非本文中另有指明，否則本文中數值範圍之引用僅旨在作為單獨提及之落入範圍內之每一單獨數值的速記方法，且每一單獨數值皆併入說明書中，如同其在本文中單獨引用的一般。

【0052】 如本文中所用，術語「受試者」意指作為投予目標之任何個體。受試者可為脊椎動物，例如，哺乳動物。因此，受試者可為人類。該術語不代表特定年齡或性別。

【0053】 如本文中所用，術語「醫藥上有效量」意指所用組成物之量為足以改善疾病或病症之一或多個成因或症狀的量。此改善僅需要減少或改變，而不必消除。精確劑量將根據多種因素而變，諸如受試者相關變數(例如，年齡、免疫系統健康等)、待治療之疾病或病症，以及投予路徑及待投予藥劑之藥物動力學。

【0054】 如本文中所用，術語「載劑」或「賦形劑」意指製劑(與一或多種活性成分組合)中之有機或無機成分、天然或合成之非活性成分。載體或賦形劑將自然地經選擇，以將活性成分之降解最小化或將受試者之不良副作用最小

化，如本領域之技術人員所熟知。

【0055】 如本文中所用，術語「治療」意指患者之醫療管理，其旨在治癒、改善、穩定或預防疾病、病理情況或病症。此術語包括積極治療，亦即特別針對疾病、病理情況或病症之改進的治療，且亦包括因果關係治療，亦即針對移除相關疾病、病理情況或病症之成因的治療。此外，此術語包括姑息治療，亦即用於緩解症狀而非治癒疾病、病理情況或病症的治療；預防性治療，亦即針對或部分或完全抑制相關疾病、病理情況或病症之發展的治療；以及支持性治療，亦即用於補充另一針對相關疾病、病理情況或病症之改善的特定療法的治療。如本文中所用，術語「抑制」或「減少」意指降低活性、反應、病況、疾病或其他生物參數。此可包括(但不限於)完全消除活性、反應、病況或疾病。此亦可包括，例如，相較於原始或對照水平，統計學上顯著減少活性、反應、病況或疾病。

【0056】 在本揭示內容中，術語「CNS癌症」或「中樞神經系統癌症」意指來自中樞神經系統之任何組織(包括受試者之主要CNS的腦部、脊髓、腦膜或造血組織)之細胞異常生長。CNS癌症之非限制性實例包括神經上皮癌(諸如神經膠質瘤、成熟神經元癌症、原始神經外胚層腫瘤及原始腦癌)、腦膜癌及原發性中樞神經系統造血癌。

抗體及其變體

【0057】 如本文中所用，「抗原結合結構域」或「ABD」意指一組六個互補決定區(CDR)，當以一多胜肽序列或序列的一部分存在時，特異性結合如本文所討論之標靶抗原。如本領域中已知，彼等CDR一般以一第一組可變重鏈CDR (vhCDR或VHCDR)及一第二組可變輕鏈CDR (vlCDR或VLCDR)呈現，每一者包含三個CDR：重鏈之vhCDR1、vhCDR2、vhCDR3及輕鏈之vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3。CDR存在於可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域中，且一起形成Fv區。

各種CDR編號格式為已知，如下表及相關討論中所述。因此，在一些情況中，抗原結合結構域之六個CDR係由可變重鏈及可變輕鏈結構域構成。在「Fab」格式中，6個CDR的組係由兩個不同的多胜肽序列構成，可變重鏈結構域(vh或VH；其含有vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)及可變輕鏈結構域(vl或VL；其含有vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)，其中vh結構域之C端係附接至重鏈之CH1結構域之N端，且vl結構域之C端係附接至恆定輕鏈之N端(從而形成輕鏈)。在scFv格式中，vh及vl結構域一般通過使用如本文所述之連接子(「scFv連接子」)共價附接至單一多胜肽序列，其取決於所用格式，可為(始於N端)vh-連接子-vl或vl-連接子-vh，每一側上包括可選的結構域連接子。一般而言，scFv結構域之C端係附接至第二單體中之鉸鏈區之N端。

【0058】 如本領域技術人員將瞭解的，在不同的編號系統中，CDR之精確編號及放置可能不同。然而，應理解，可變重鏈及/或可變輕鏈序列之揭示包括相關(固有) CDR之揭示。因此，每一可變種鏈區之揭示為vhCDR (例如，vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)之揭示，且每一可變輕鏈區之揭示為vlCDR (例如，vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)之揭示。CDR編號之有用比較如下，參見Lafranc等人，*Dev. Comp. Immunol.* 2003. 27(1):55-77。

CDR編號之比較

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact	Xencor
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	27-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	54-61
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101	103-116
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36	27-38
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55	56-62

vICDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96	97-105
--------	-------	---------	-------	-------	-------	-------	--------

【0059】 針對本揭示內容中關於抗體所討論的所有胺基酸位置，胺基酸位置編號係根據EU索引。EU索引或Kabat中之EU索引是或EU索引概要意指EU抗體之編號。Kabat等人收集了重鏈及輕鏈之可變區的多個一級序列。基於序列之保留程度，其等將單獨的一級序列分類為CDR及框架區，並將其列表。參見，SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST，第5版，NIH出版，第91-3242號，E.A. Kabat等人；Edelman等人，1969，*Proc Natl Acad Sci USA* 63:78-85，其內容通過引用整體併入本文。修飾可為添加、缺失或取代。

【0060】 如本文中所用，術語「抗體變體」或「變體抗體」意指由於至少一胺基酸修飾而與親本抗體不同的抗體，如本文中所用之「IgG變體」或「變體IgG」意指由於至少一胺基酸修飾而與親本IgG (同樣的，在許多情況中，人類IgG序列)不同的抗體，及如本文中所用之「免疫球蛋白變體」或「變體免疫球蛋白」意指由於至少一胺基酸修飾而與親本免疫球蛋白序列不同的免疫球蛋白序列。如本文中所用之「Fc變體」或「變體Fc」意指如本文中之進一步描述，相較於人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc結構域，包含Fc結構域之胺基酸修飾的蛋白質。

【0061】 在一些實施例中，親本多胜肽(例如，Fc親本多胜肽)為人類野生型序列，諸如來自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之重鏈恆定結構域或Fc區，儘管具有變體之人類序列亦可作為「親本多胜肽」，例如可使用美國公開案第2006/0134105號之IgG1/2雜合體，其內容通過引用整體併入本文。本文中之蛋白質變體序列較佳為將與親本蛋白質序列具有至少約75%一致性，或與親本蛋白質序列具有至少約80%一致性，且最佳為至少約90%一致性，更佳為至少約95%或至少約98%或至少約99%序列一致性。

【0062】 在一些實施例中，本文中之蛋白質變體序列與親本蛋白質序列具有至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%序列一致性。

【0063】 如本文中所用，「同型」意指免疫球蛋白之任一子類，其由其等之恆定區之化學及抗原特徵所界定。應理解，治療性抗體亦可包含同型及/或子類之雜合體。

【0064】 如本文中所用，「Fab」或「Fab區」意指一多胜肽，其包含VH、CH1、VL及CL免疫球蛋白結構域，通常位於兩個不同的多胜肽鏈(例如，在一鏈上的VH-CH1及在另一鏈上的VL-CL)上。Fab可單獨指此區域，或本揭示內容之抗體之上下文中的此區域。在Fab之上下文中，除了CH1及CL結構域以外，Fab包含Fv區。

【0065】 如本文中所用，「Fv」或「Fv片段」或「Fv區」意指一多胜肽，其包含ABD之VL及VH結構域。Fv區可格式化為Fab (如上面所討論，通常為兩個不同的多胜肽，其亦包括如上所述之恆定區)及scFv，其中vl及vh結構域係組合(通常具有如本文所討論之連接子)以形成scFv。

【0066】 如本文中所用，「單鏈Fv」或「scFv」意指一可變重鏈結構域共價附接至一可變輕鏈結構域，通常使用如本文所討論之scFv連接子，以形成scFv或scFv結構域。scFv結構域可為從N端至C端之任一位向(vh-連接子-vl或vl-連接子-vh)。在本揭示內容中，特別是圖中所概述的，vh及vl結構域之順序係以名稱指明，例如，H.X_L.Y，其從N端至C端，為vh-連接子-vl，且L.Y_H.X為vl-連接子-vh。

【0067】 如本文中所用，「Fc」或「Fc區」或「Fc結構域」意指一多胜肽，

其包含IgG分子之CH2-CH3結構域，且在一些情況中，包括鉸鏈區。在人類IgG1之EU編號中，CH2-CH3結構域包含胺基酸231至447，且鉸鏈區為216至230。因此，「Fc結構域」之定義包括胺基酸231-447 (CH2-CH3)或216-447 (鉸鏈-CH2-CH3)，或其片段。在本上下文中，「Fc片段」之N端及C端之一者或兩者可含有較少的胺基酸，但仍保留與另一Fc結構域或Fc片段形成二聚體的能力，如可使用標準方法偵測，通常基於大小(例如，非變性層析術、粒徑排除層析術等)。人類IgG Fc結構域特別用於本揭示內容中，且可為來自人類IgG1、IgG2或IgG4之Fc結構域。

【0068】 如本文中所用，相較於親本Fc結構域，「變體Fc結構域」含有胺基酸修飾。因此，相較於人類IgG1 Fc結構域，「變體人類IgG1 Fc結構域」為含有胺基酸修飾(通常為胺基酸取代，儘管在消除變體中亦包括胺基酸缺失)的結構域。一般而言，變體Fc結構域與相應之親本人類IgG Fc結構域具有至少約80%、約85%、約90%、約95%、約97%、約98%或約99%一致性(使用下文中討論的一致性演算法，其中一實施例使用本領域中已知之BLAST演算法，其使用預設參數)。或者，相較於親本Fc結構域，變體Fc結構域可具有1至約20(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20)個胺基酸修飾。此外，如文中所討論，本文中之變體Fc結構域仍保留與另一Fc結構域形成二聚體之能力，其使用如本文所述之已知技術(諸如非變性凝膠電泳術)測量。

【0069】 如本文中所用，術語「重鏈恆定區」意指抗體(或其片段)之CH1-鉸鏈-CH2-CH3部分，不包括可變重鏈結構域；在人類IgG1之EU編號中，其為胺基酸118-447。本文中之「重鏈恆定區片段」意指N端及C端之一者或兩者含有較少胺基酸但仍保留與另一重鏈恆定區形成二聚體的能力的重鏈恆定區。

【0070】 如本文中所用，術語「可變區」或「可變結構域」意指免疫球蛋白之區域，其包含實質上由任何V κ 、V λ 及/或VH基因編碼的一或多個Ig結構域，

該等基因分別構成 κ 、 λ 及重鏈免疫球蛋白基因座，並含有賦予抗原特異性的CDR。因此，「可變重鏈結構域」與「可變輕鏈結構域」配對以形成抗原結合結構域(「ABD」)。此外，每一可變結構域包含三個高度可變區(「互補決定區」、「CDR」)(可變重鏈結構域之vhCDR1、vhCDR2 及vhCDR3及可變輕鏈結構域之vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)及四個框架(FR)區，其從胺基端至羧基端以下列順序排列：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

【0071】 如本文中所用，術語「全長重鏈」意指抗體之整個重鏈，包括訊息胜肽(S)，其具有結構S-VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3。

【0072】 如本文中所用，術語「成熟重鏈」意指抗體之重鏈部分，不包括訊息胜肽，其具有結構VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3。

【0073】 如本文中所用，術語「全長輕鏈」意指抗體之整個輕鏈，包括訊息胜肽(S)，其具有結構S-VL-CL。

【0074】 如本文中所用，術語「成熟輕鏈」意指抗體之輕鏈部分，不包括訊息胜肽，其具有結構S-VL-CL。

【0075】 如本文中所用，術語「IgG子類修飾」或「同型修飾」意指將一IgG同型之一胺基酸轉換成不同之對齊的IgG同型中相應之胺基酸的胺基酸修飾。舉例而言，由於IgG1在EU第296號位置處包含酪胺酸而IgG2為苯丙胺酸，因此IgG2中之F296Y取代被視為IgG子類修飾。

【0076】 如本文中所用，術語「非天然存在之修飾」意指非同型之胺基酸修飾。舉例而言，由於人類IgG在第434號位置處不包含絲胺酸，因此在IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 (或其雜合體)中之取代434S被視為非天然存在之修飾。

【0077】 本揭示內容之抗體及其抗原結合片段為重組抗體，其已經工程改造以具有本文所述之各種性質且通常在使用前經分離。如本文中所用，術語「經分離」當用於描述本文所述之各種多胜肽時，意指已從其表現的細胞或細胞培

養物中鑑定及分離及/或回收的多胜肽。通常，經分離多胜肽將藉由至少一純化步驟製備。「經分離抗體」意指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體。「重組」意指在外源性宿主細胞中使用重組核酸技術生成抗體，且其等亦可經分離。

【0078】 如本文中所用，「3E10抗體」意指具有一組重鏈CDR (VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3)之抗體，其根據Kabat系統識別，包含與SEQ ID NOS: 58、59及60分別各相差不超過兩個胺基酸的胺基酸序列，及具有一組輕鏈CDR (VL CDR1、VL CDR2及VL CRD3)之抗體，其包含與SEQ ID NOS: 61、62及63分別各相差不超過兩個胺基酸的胺基酸序列，且其結合核酸。如本文中所述，3E10抗原為多核苷酸。

【0079】 如本文中所用，術語「細胞穿透性」意指可穿透細胞(例如，哺乳動物細胞)而不需要外源性運輸載劑(諸如微脂體或結合的細胞穿透胜肽)輔助的抗體或其抗原結合片段。關於3E10抗體及其抗原結合片段，細胞穿透抗體或其抗原結合片段可在核酸存在下穿透在其細胞表面上表現ENT2受體之細胞，例如，非共價結合及/或結合至3E10抗體或其抗原結合片段，導致3E10抗體及其抗原結合片段的內化。在一些實施例中，細胞穿透3E10抗體或其抗原結合片段係結合至功能性分子，例如，化學劑、多核苷酸或多胜肽)。

【0080】 如本文所使用，「變體蛋白質」或「蛋白質變體」或「變體」意指由於至少一個胺基酸修飾而與親本蛋白質不同的蛋白質。相較於親本蛋白質，蛋白質變體具有至少一種胺基酸修飾，但並不多，使得變體蛋白質將不使用諸如下文所述之比對程式與親本蛋白質進行比對。一般而言，變體蛋白質(諸如本文中概述之變體Fc結構域等，通常為與親本蛋白質至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、

至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%一致，其使用下文所述之比對程式，諸如BLAST。儘管本文所述之3E10抗體或其抗原結合片段之胺基酸序列修飾可製造蛋白質及/或稱為變體3E10抗體或其抗原結合片段之多胜肽，但此類變體仍屬於3E10抗體或其抗原結合片段之分類，只要其維持CDR序列及細胞穿透3E10抗體或其抗原結合片段之需求即可。

【0081】 兩個相似序列(例如，抗體可變結構域)之間的序列一致性可藉由諸如Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Comparison Of Biosequences," *Adv. Appl. Math.* 2:482 [局部同源演算法]；Needleman, S.B. & Wunsch, CD. (1970) "A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins," *J. Mol. Biol.*, 48:443 [同源比對演算法], Pearson, W.R. & Lipman, D.J. (1988) "Improved Tools For Biological Sequence Comparison," *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 85:2444 [搜尋相似性方法]；或Altschul, S.F.等人，(1990) "Basic Local Alignment Search Tool," *J. Mol. Biol.* 215:403-10，「BLAST」演算法，參見位於URL blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi之網頁。當使用上述任何演算法時，使用預設參數(針對窗長度(Window length)、空隙罰分(gap penalty)等)。除非另外特別陳述，否則使用BLAST演算法(使用預設參數)確定序列一致性。

3E10抗體、變體及其片段

【0082】 在實施例中，本揭示內容係有關人源化3E10抗體及其抗原結合片段，及其用於遞送治療劑以治療各種疾病之用途。如本文中所討論，在本揭示內容之方法及組成物中找到用途的人源化3E10抗體可在抗體之任何部分中併入胺基酸取代的陣列。此外，人源化3E10抗體之抗原結合片段可採用多種形式，包括(但不限於)本文所述之示例格式。

【0083】 3E10單株抗體及其結合片段之胺基酸序列為本領域中已知。下

文中提供3E10重鏈及輕鏈之示例序列，並顯示於各圖中。在存在時，單下劃線指明根據Kabat系統識別的CDR區，斜體指明可變結構域，且雙下劃線指明訊息胜肽。3E10抗體之鼠科版本係描述於Zack等人，*Immunology and Cell Biology*, 72:513-520 (1994)中。鼠科3E10之重鏈及輕鏈以及可變區及CDR係顯示於圖1中 (SEQ ID NO:1-12)。

【0084】 3E10抗體之胺基酸變體亦為本領域中已知，例如，如Zack等人，*J. Immunol.*, 157(5):2082-8 (1996)中所述。舉例而言，3E10之重鏈可變區之CDR1中的第31號位置胺基酸影響核酸結合及抗體穿透細胞核的能力。相對於「野生型」鼠科抗體，以天門冬醯胺酸取代「野生型」(例如，相對於原始鼠科抗體)天門冬胺酸(「D31N」突變)可改進抗體的核酸結合及細胞核穿透。參見例如，Zack等人，*Immunology and Cell Biology*, 72:513-520 (1994)；Weisbart等人，*J. Autoimmun.*, 11, 539-546 (1998)；以及Weisbart, *Int. J. Oncol.*, 25, 1867-1873 (2004)。具有D31N取代之鼠科3E10的序列係如圖2所示。因此，在一些實施例中，本文揭示之人源化3E10抗體及其結合片段包括D31N取代。在其他實施例中，在本文揭示之人源化3E10抗體及其結合片段中的第31號位置被其他胺基酸取代。舉例而言，如圖11A之模擬，D31R或D31K取代係併入本揭示內容之一些實施例中。

【0085】 其他3E10輕鏈序列為本領域中已知。參見例如，Zack等人，*J. Immunol.*, 15;154(4):1987-94 (1995)；GenBank: L16981.1 - 小鼠Ig重排的L鏈基因，部分cds；GenBank: AAA65681.1 - 免疫球蛋白輕鏈，部分[小鼠]

【0086】 傳統抗體結構單元典型上包含四聚體。每一四聚體典型上由兩對相同的多胜肽鏈組成，每一對具有一「輕」鏈(典型上具有約25 kDa之分子量)及一「重」鏈(典型上具有約50-70 kDa之分子量)。人類輕鏈係分類為 κ 及 λ 輕鏈。本揭示內容係涉及通常基於IgG類別之抗體，其具有數個子類，包括(但不限於)

IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。一般而言，IgG1、IgG2及IgG4比IgG3更常使用。應注意，IgG1在第356號(D或E)及第358號(L或M)位置之多型性具有不同的異型。

【0087】 輕鏈通常包含兩個結構域，亦即可變輕鏈結構域(含有輕鏈CDR，並與可變重鏈結構域一起形成Fv區)及恆定輕鏈區(通常稱為CL或Ck)。重鏈包含一可變重鏈結構域及一恆定結構域，其包括一包含CH2-CH3之CHI-可選鉸鏈Fc結構域。

【0088】 抗體之高度可變區通常涵蓋來自輕鏈可變區中之約胺基酸殘基24-34 (LCDR1；「L」表示輕鏈)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)的胺基酸殘基及重鏈可變區中之約31-35B (HCDR1；「H」表示重鏈)、50-65 (HCDR2)及95-102 (CDR3)的胺基酸殘基；Kabat等人，SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST，第5版，公共衛生服務處，國家衛生院，Bethesda, Md. (1991)，及/或形成高度可變環之該些殘基(例如，在輕鏈可變區中之殘基26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)及在重鏈可變區中之殘基26-32 (HCDR1)、53-55 (HCDR2)及96-101 (HCDR3)；Chothia及Lesk *J. Mol. Biol.* 1987. 196:901-917。用於本文所述之組成物及方法的特定CDR係描述於下文中。

【0089】 如本領域技術人員將瞭解的，在不同的編號系統中，CDR之精確編號及放置可能不同。然而，應理解，可變重鏈及/或可變輕鏈序列之揭示包括相關(固有) CDR之揭示。因此，每一可變重鏈區之揭示為vhCDR (例如，vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)之揭示，且每一可變輕鏈區之揭示為vlCDR (例如，vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)之揭示。CDR編號之有用比較係描述於Lafranc等人，*Dev. Comp. Immunol.* 2003. 27(1):55-77 (2003)中。

【0090】 在整個本揭示內容中，當提及可變結構域中之殘基(輕鏈可變區之殘基1-107及重鏈可變區之殘基1-113)時通常使用Kabat編號系統，而Fc區則使用EU編號系統(例如，Kabat等人，同上(1991))。

【0091】 本揭示內容提供大量的不同CDR組。在此情況中，「完整CDR組」包含三條可變輕鏈及三條可變重鏈CDR，例如，vlCDR1、vlCDR2、vlCDR3、vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3。彼等可為分別為較大可變輕鏈或可變重鏈結構域之一部分。此外，如本文中更完整之概述，當使用重鏈及輕鏈時(例如，當使用Fab時)，可變重鏈及可變輕鏈結構域可位於不同的多胜肽鏈上，或在scFv序列之情況中可位於單一多胜肽鏈上。CDR有助於形成抗體之抗原結合，或更具體而言，抗體之表位結合位點。「表位」意指在稱為互補位(paratope)之抗體分子之可變區中與特定抗原結合位點交互作用的決定位。

【0092】 表位為諸如核酸、胺基酸或糖側鏈等分子之群組，且通常具有特定結構特徵及特定電荷特徵。單一抗原可具有超過一個表位。本文所述之抗體以部分序列獨立方式結合至核酸表位。亦即，儘管本文所述之抗體以比其他核酸結構及序列更大的親和力結合至一些多核苷酸結構及序列，但其等具有一些針對多核苷酸的一般親和力。

【0093】 重鏈之「Fc結構域」包括-CH2-CH3結構域，且可選地鉸鏈結構域(-H-CH2-CH3)。針對IgG，Fc結構域包含免疫球蛋白結構域CH2及CH3 (Cy2及Cy3)，以及CH1 (Cy1)與CH2 (Cy2)之間的下鉸鏈區。儘管Fc區之邊界可變，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為包括殘基C226或P230至其羧基端，其中編號係根據如Kabat中之EU索引。因此，在IgG上下文中之「CH」結構域如下：「CH1」意指根據如Kabat中之EU索引的第118-215號位置。「鉸鏈」意指根據如Kabat中之EU索引的第216-230號位置。「CH2」意指根據如Kabat中之EU索引的第231-340號位置，而「CH3」意指根據如Kabat中之EU索引的第341-447號位置。因此，「Fc結構域」包括-CH2-CH3結構域，及視情況鉸鏈結構域(鉸鏈-CH2-CH3)。在本文之實施例中，當scFv附接至Fc結構域時，通常為scFv構築體之C端附接至Fc結構域之全部或部分鉸鏈；例如，其通常附接至序列EPKS，其為鉸鏈之起點。在一些

實施例中，如下文之更完整描述，對Fc區進行胺基酸修飾，例如改變對一或多個FcγR受體或對FcRn受體之結合，並使能形成及純化雜二聚體，如本文之概述。

【0094】 重鏈之另一部分為鉸鏈區。本文中之「鉸鏈」或「鉸鏈區」或「抗體鉸鏈區」或「鉸鏈結構域」意指包含介於抗體之第一與第二恆定結構域之間的胺基酸的撓性多胜肽。結構性而言，IgG CH1結構域終於EU第215號位置，且IgG CH2結構域始於殘基EU第231號位置。因此，針對IgG，抗體鉸鏈在本文中定義為包括第216 (IgG1中之E216)至230 (IgG1中之p230)號位置，其中編號係根據如Kabat中之EU索引。在一些情況中，使用「鉸鏈片段」，其在鉸鏈結構域之N及C端子之任一者或兩者處含有較少胺基酸。

【0095】 scFv包含可變重鏈、scFv連接子及可變輕鏈結構域。在本文概述之大部分構築體及序列中，可變重鏈之C端係附接至scFv連接子之N端，其C端係附接至可變輕鏈之N端(N-vh-連接子-vl-C)，儘管可轉換(N-vl-連接子-vh-C)。

【0096】 因此，本揭示內容係有關不同的抗體結構域。如本文中所述及本領域中已知，本揭示內容之某些實施例中描述的雜二聚體抗體包含於重鏈及輕鏈內之不同結構域，其亦可重疊。彼等結構域包括(但不限於)Fc結構域、CH1結構域、CH2結構域、CH3結構域、鉸鏈結構域、重鏈恆定結構域(CH1-鉸鏈-Fc結構域或CH1-鉸鏈-CH2-CH3)、可變重鏈結構域、可變輕鏈結構域、輕鏈恆定結構域、Fab結構域及scFv結構域。

【0097】 在某些實施例中，本揭示內容之抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。舉例而言，此類抗體可包含或組成自包含重鏈或輕鏈可變區之人類抗體，該等抗體為(例如3E10抗體)之特定生殖系序列「之產物」或「衍生自」該特定生殖系序列。可鑑定出人類生殖系免疫球蛋白序列「之產物」或「衍生自」人類生殖系免疫球蛋白序列的人類抗體，從而藉由將人類抗體之胺基酸序列與人類

生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列進行比較，並選出序列中最接近(亦即，最佳%一致性)人類抗體序列的人類生殖系免疫球蛋白序列(使用本文概述之方法)。相較於生殖系序列，特定人類生殖系免疫球蛋白序列「之產物」或「衍生自」特定人類生殖系免疫球蛋白序列的人類抗體可含有胺基酸差異，係因例如天然存在的體細胞突變或有意導入的定點導向突變所致。然而，人源化抗體胺基酸序列與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列典型上至少90%一致，且相較於其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如，鼠科生殖系序列)，含有可識別該抗體為衍生自人類序列的胺基酸殘基。在某些情況中，人源化抗體之胺基酸序列可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少95、96、97、98或99%，或甚至至少96%、97%、98%或99%一致。典型上，衍生自特定人類生殖系序列之人源化抗體與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列將顯示出不超過10-20個胺基酸的差異。在某些情況中，人源化抗體與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列可顯示出不超過5，或甚至不超過4、3、2或1個胺基酸的差異。

【0098】 在一實施例中，如本領域中已知，親本抗體已為親和力成熟的。可採用結構式方法進行人源化及親和力成熟，例如，如美國申請案第11/004,590號所述，其中內容係藉由本文提及而全部納入。基於選擇之方法可用以將抗體可變區人源化及/或親和成熟，包括(但不限於) Wu等人，1999，*J. Mol. Biol.* 294:151-162；Baca等人，1997，*J. Biol. Chem.* 272(16): 10678-10684；Rosok等人，1996，*J. Biol. Chem.* 271 (37): 22611-22618；Rader等人，1998，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 8910-8915；Krauss等人，2003，*Protein Engineering* 16(10):753-759中描述之方法，其全部通過引用併入本文。其他人源化方法可涉及僅部分CDR之接枝，包括(但不限於)美國申請案第 09/810,510；Tan等人，2002，*J. Immunol.* 169:1119-1125；De Pascalis等人，2002，*J. Immunol.* 169:3076-3084中描述之方法，

其內容通過引用整體併入本文。

【0099】 在一些實施例中，本揭示內容係有關衍生自3E10抗體之抗原結合結構域(ABD)的用途，其結合至核酸，且具體而言結合至用於疾病(例如，癌症)之治療性多核苷酸。親本3E10抗體之重鏈及輕鏈之胺基酸序列係顯示於圖1中(SEQ ID NO:1-12)。因此，在一些實施例中，本文所述之組成物包括3E10抗體或其抗原結合片段。

【0100】 如本文中所用，人源化3E10抗體之「抗原結合片段」包括(但不限於)具有核酸結合性質之片段、變體及融合蛋白，諸如scFv、di-scFv、tr-scFv及其他單鏈可變片段。

【0101】 人源化3E10抗體或其抗原結合片段能運送至細胞質及/或細胞核中而不需要載體或結合物之輔助。舉例而言，體內運送至哺乳動物細胞核中而無細胞毒性作用的單株抗體3E10及其活性片段係揭示在Richard Weisbart的美國專利第4,812,397號及第7,189,396號中。

【0102】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段結合及/或抑制Rad51。參見例如，Turchick等人，Nucleic Acids Res., 45(20): 11782-11799 (2017)、WO 2020/047344及WO 2020/047353，其每一者係特別通過引用整體併入本文。

【0103】 可用於組成物及方法中之人源化3E10抗體及其抗原結合片段包括任何類別、其片段及含有至少核酸結合及ENT2介導之細胞內化之合成蛋白質的整個免疫球蛋白(例如，完整抗體)，其為3E10抗體之特徵。抗原結合活性典型上集中在輕鏈及重鏈可變結構域中稱為互補決定區(CDR)或高度可變區的三個區段中。可變結構域之較高度保留部分稱為框架(FR)。原始重鏈及輕鏈之可變結構域各包含四個FR區，主要採用由三個CDR連接的 β 折疊構形，其形成連接之環，且在一些情況中形成 β 折疊結構之一部分。每一鏈中之CDR由FR區緊密固定

在一起，並與來自另一鏈之CDR一起有助於形成抗體之抗原結合位點。

人源化3E10抗體及其抗原結合片段

【0104】 一般而言，人源化抗體為一過程之結果，其中來自非人類物種之親本抗體序列係經修飾，以增加親本抗體與人類抗體之整體相似性，同時保留親本抗體之抗原結合活性。一般而言，該過程涉及辨識人類抗體，有時稱為架構抗體(scaffold antibody)，接著(i)以來自支架(人類)抗體之等效胺基酸替換親本(非人類)抗體之胺基酸，例如，對抗原結合幾乎不起作用的構架胺基酸，或(ii)以來自親本(非人類)抗體之等效胺基酸替換支架(人類)抗體之胺基酸，例如，對抗原結合具有顯著作用的CDR及其他胺基酸。用於人源化之各種方法為本領域中已知，包括基於框架同源性之人源化、生殖系人源化、基於互補決定區(CDR)同源性之人源化、及特異性決定殘基(SDR)接枝。就彼等方法之回顧，參見例如，Safdari Y.等人，*Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 29:2, 175-86 (2013)。

【0105】 如實施例中所述，生成七個人源化3E10可變輕鏈結構域及六個人源化3E10可變重鏈結構域，其等之序列顯示於圖5 (重鏈可變區)、圖6 (不具有訊息序列之重鏈)、圖7 (具有訊息胜肽之重鏈)、圖8 (輕鏈可變區)、圖9 (不具有訊息序列之輕鏈)、及圖10 (具有訊息胜肽之輕鏈)中。彼等可變輕鏈結構域及可變重鏈結構域可組合成任何可能的42種組合物(七個可變輕鏈結構域中之每一者與可變重鏈結構域之每一者)以形成人源化3E10抗體及其核酸結合片段(例如，scFv)。如實施例中所述，製成合併彼等人源化VL及VH序列之不同組合的22種抗體，其全部皆結合核酸。此外，當人類白血病細胞暴露於彼等抗體與RIG-I促效劑多核苷酸之間形成的複合物時，所有複合物皆能引起第I型IFN反應，顯示所有測試的抗體皆能將功能性多核苷酸遞送至細胞中並影響RIG-I介導的反應。

【0106】 因此，在一些實施例中，本揭示內容提供人源化抗體及其抗原結

合片段，其結合圖5-10中所示之人源化VL及VH序列的任何組合，以及具有與其序列一致性之VL及VH序列，例如，與圖5-10中所示之VH或VL序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

【0107】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列，及一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【0108】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列，及一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列。

【0109】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4

(SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少98%一致的胺基酸序列，及一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少98%一致的胺基酸序列。

【0110】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少99%一致的胺基酸序列，及一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少99%一致的胺基酸序列。

【0111】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)。

【0112】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)。

【0113】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)

至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87) 至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87) 至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)。

【0114】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88) 至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88) 至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88) 至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)。

【0115】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89) 至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89) 至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89) 至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)。

【0116】 在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90) 至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90) 至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90) 至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VL之序列為3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)。

【0117】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)。

【0118】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h2 (SEQ ID

NO:65)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)。

【0119】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)。

【0120】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)。

【0121】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列係與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h5 (SEQ

ID NO:68)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)。

【0122】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)。

【0123】 在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-VH之序列為3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)。

【0124】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈(3E10-LC)，其包含與選自由3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)、3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)、3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)、3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)、3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)及3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列，及一重鏈(3E10-HC)，其包含與選自由3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71)、3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72)、3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73)、3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74)、3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)、

3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)及3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【0125】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)。

【0126】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)。

【0127】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列(SEQ ID NO:7)與3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)。

【0128】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4m (SEQ ID

NO:94)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列(SEQ ID NO:7)與3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)。

【0129】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)。

【0130】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)。

【0131】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈(3E10-LC)，其包含與選自由3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)、3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)、3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)、3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)、3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)及3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)所組成群

組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列，及一重鏈(3E10-HC)，其包含與選自由3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)、3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)、3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)、3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)、3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)、3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)及3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【0132】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)。

【0133】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)。

【0134】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)。

【0135】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)。

【0136】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)。

【0137】 在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列與3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-LC之序列為3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)。

【0138】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1m

(SEQ ID NO:71) 至少 97% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71) 至少 98% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71) 至少 99% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列為 3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71)。

【0139】 在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72) 至少 95% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72) 至少 96% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72) 至少 97% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72) 至少 98% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72) 至少 99% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列為 3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72)。

【0140】 在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73) 至少 95% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73) 至少 96% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73) 至少 97% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73) 至少 98% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73) 至少 99% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列為 3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73)。

【0141】 在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74) 至少 95% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74) 至少 96% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74) 至少 97% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74) 至少 98% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序列與 3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74) 至少 99% 一致。在一些實施例中，3E10-HC 之序

列為3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74)。

【0142】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)。

【0143】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)。

【0144】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)。

【0145】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1 (SEQ ID

NO:78)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)。

【0146】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)。

【0147】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)。

【0148】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h4 (SEQ ID

NO:81)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)。

【0149】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)。

【0150】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)。

【0151】 在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)至少95%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)至少96%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)至少97%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)至少98%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列與3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)至少99%一致。在一些實施例中，3E10-HC之序列為3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)。

【0152】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片

段包含一重鏈可變結構域(VH)及一輕鏈可變結構域(VL)之組合，其包含與選自3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)，以及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之一對VL及VH具有至少97%序列一致性的胺基酸序列。

【0153】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)及一輕鏈可變結構域(VL)之組合，其包含與選自3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及

3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)，以及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之一對VL及VH具有至少98%序列一致性的胺基酸序列。

【0154】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)及一輕鏈可變結構域(VL)之組合，其包含與選自3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h2 (SEQ

ID NO:65)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)，以及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之一對VL及VH具有至少99%序列一致性的胺基酸序列。

【0155】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)及一輕鏈可變結構域(VL)之組合，其包含選自3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、

3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)及3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)、3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)，以及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之胺基酸序列。

【0156】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)，其包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)具有至少97%序列一致性的胺基酸序列，以及一輕鏈可變結構域(VL)，其包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)具有至少97%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)，其包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)具有至少98%序列一致性的胺基酸序列，以及一輕鏈可變結構域(VL)，其包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)具有至少98%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)，其包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)具有至少99%序列一致性的胺基酸序列，以及一輕鏈可變結構域(VL)，其包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)具有至少99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一重鏈可變結構域(VH)，其包含3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)之胺基酸序列，以及一輕鏈可變結構域(VL)，其包含3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之胺基酸序列。

【0157】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有對應於該等親本3E10抗體中之CDR序列，如圖1 (SEQ ID NO:1-12)中所示，視情況在VH CDR1中包括D31N胺基酸取代，如圖2中所示。因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一包含3E10-VL-CDR1之胺基酸序列(SEQ ID NO:9)的輕鏈可變結構域(VL)互補決定區(CDR)1、一包含3E10-VL-CDR2之胺基酸序列(SEQ ID NO:10)的VL CDR2、一包含3E10-VL-CDR3之胺基酸序列(SEQ ID NO:11)的VL CDR3、一包含3E10-VH-CDR1a之胺基酸序列(SEQ ID NO:16)的重鏈可變結構域(VH) CDR1、一包含3E10-VH-CDR2之胺基酸序列(SEQ ID NO:4)的VH CDR2、及一包含3E10-VH-CDR3之胺基酸序列(SEQ ID NO:5)的VH CDR3。

【0158】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括來自一包括VH CDR1中之D31N胺基酸取代之變體人源化3E10抗體的CDR序列，如圖2中所示。

【0159】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過7個胺基酸取代。

【0160】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過10個胺基

酸取代。

【0161】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過9個胺基酸取代。

【0162】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過8個胺基酸取代。

【0163】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過7個胺基酸取代。

【0164】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸

取代。

【0165】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過5個胺基酸取代。

【0166】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過4個胺基酸取代。

【0167】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過3個胺基酸取代。

【0168】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過2個胺基酸

取代。

【0169】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過1個胺基酸取代。

【0170】 因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一包含3E10-VL-CDR1之胺基酸序列(SEQ ID NO:9)的輕鏈可變結構域(VL)互補決定區(CDR)1、一包含3E10-VL-CDR2之胺基酸序列(SEQ ID NO:10)的VL CDR2、一包含3E10-VL-CDR3之胺基酸序列(SEQ ID NO:11)的VL CDR3、一包含3E10-VH-CDR1_D31N之胺基酸序列(SEQ ID NO:15)的重鏈可變結構域(VH) CDR1、一包含3E10-VH-CDR2之胺基酸序列(SEQ ID NO:4)的VH CDR2、及一包含3E10-VH-CDR3之胺基酸序列(SEQ ID NO:5)的VH CDR3。

【0171】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組互補決定區(CDR)，相對於3E10-D31N變體之CDR序列(顯示於圖2)，其選自但不限於在VH CDR2之第5號位置的G至S取代、在VH CDR2之第14號位置的T至S取代、在VL CDR1之第5號位置的S至T取代、在VL CDR1之第14號位置的M至L取代、在VL CDR1之第15號位置的H至A取代、及在VL CDR2之第6號位置的E至Q取代，總共具有不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸取代。

【0172】 因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR2，其包含3E10-VH-CDR2.1 (SEQ ID NO:26)或3E10-VH-CDR2.2 (SEQ ID NO:27)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段

進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0173】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR1，其包含3E10-VL-CDR1.1 (SEQ ID NO:28)或3E10-VL-CDR1.1 (SEQ ID NO:29)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0174】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR2，其包含3E10-VL-CDR2.1之胺基酸序列(SEQ ID NO:30)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0175】 儘管上述之一些胺基酸取代為相當保留性取代，例如，在VL CDR1之第5號位置的S至T取代—但其他取代針對具有廣泛不同性質之胺基酸，例如，在VL CDR1之第14號位置的M至L取代、在VL CDR1之第15號位置的H至A取代、及在VL CDR2之第6號位置的E至Q取代。此表明，不受限於理論，在3E10 CDR框架內之至少彼等位置對其他胺基酸取代具有耐受性。

【0176】 因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR2，其包含3E10-VH-CDR2.3之胺基酸序列(SEQ ID NO:31)。在一些實

施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0177】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR1，其包含3E10-VL-CDR1.3之胺基酸序列(SEQ ID NO:32)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0178】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR2，其包含3E10-VL-CDR2.2之胺基酸序列(SEQ ID NO:33)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0179】 因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR1，其包含3E10-VH-CDR1.c1 (SEQ ID NO:34)、3E10-VH-CDR1.c2 (SEQ ID NO:35)、3E10-VH-CDR1.c3 (SEQ ID NO:36)、3E10-VH-CDR1.c4 (SEQ ID NO:37)或3E10-VH-CDR1.c5 (SEQ ID NO:38)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 2及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。

【0180】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR2，其包含3E10-VH-CDR2.c1 (SEQ ID NO:39)、3E10-VH-CDR2.c2

(SEQ ID NO:40)或3E10-VH-CDR2.c3 (SEQ ID NO:41)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0181】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR3，其含有3E10-VH-CDR3.c1 (SEQ ID NO:42)、3E10-VH-CDR3.c2 (SEQ ID NO:43)或3E10-VH-CDR3.c3 (SEQ ID NO:44)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及2 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12))。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1-3及VH CDR 1及2 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0182】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR1，其包含3E10-VL-CDR1.c1 (SEQ ID NO:45)、3E10-VL-CDR1.c2 (SEQ ID NO:46)、3E10-VL-CDR1.c3 (SEQ ID NO:47)、3E10-VL-CDR1.c4 (SEQ ID NO:48)、3E10-VL-CDR1.c5 (SEQ ID NO:49)或3E10-VL-CDR1.c6 (SEQ ID NO:50)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0183】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR2，其包含3E10-VL-CDR2.c1之胺基酸序列(SEQ ID NO:51)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之

VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0184】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR3，其包含3E10-VL-CDR3.c1 (SEQ ID NO:52)、3E10-VL-CDR3.c2 (SEQ ID NO:53)、3E10-VL-CDR3.c3 (SEQ ID NO:54)、3E10-VL-CDR3.c4 (SEQ ID NO:55)、3E10-VL-CDR3.c5 (SEQ ID NO:56)或3E10-VL-CDR3.c6 (SEQ ID NO:57)之胺基酸序列。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1及2以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1及2以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0185】 亦考量到，如本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括不超過上述CDR胺基酸取代之7、6、5、4、3、2或1個CDR胺基酸取代。本文所述之3E10變體CDR序列的進一步實例係顯示於圖4中。

【0186】 因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR1，其包含3E10-VH-CDR1m之胺基酸序列(SEQ ID NO:58)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 2及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。

【0187】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR2，其包含3E10-VH-CDR2m之胺基酸序列(SEQ ID NO:59)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL

CDR 1-3以及VH CDR 1及3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0188】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VH CDR3，其包含3E10-VH-CDR3m之胺基酸序列(SEQ ID NO:60)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1-3以及VH CDR 1及2 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12))。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1-3及VH CDR 1及2 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0189】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR1，其包含3E10-VL-CDR1m之胺基酸序列(SEQ ID NO:61)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 2及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0190】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR2，其包含3E10-VL-CDR2m之胺基酸序列(SEQ ID NO:62)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL CDR 1及3以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0191】 同樣地，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括VL CDR3，其包含3E10-VL-CDR3m之胺基酸序列(SEQ ID NO:63)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據親本3E10抗體之VL CDR 1及2以及VH CDR 1-3 (如圖1 (SEQ ID NO:1-12)所示)。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括根據3E10-D31N變體之VL

CDR 1及2以及VH CDR 1-3 (如圖2A (SEQ ID NO:13-25)所示)。

【0192】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一輕鏈可變結構域(3E10-VL)，其包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域(3E10-VL)包含一或多個胺基酸殘基，其根據Kabat編號選自3E10-VL之第15號位置之脯胺酸(Pro)、第22號位置之蘇胺酸(Thr)、第49號位置之酪胺酸(Tyr)、第74號位置之Thr、第76號位置之天門冬醯胺酸(Asn)、第80號位置之丙胺酸(Ala)、第81號位置之Asn、第83號位置之Thr、第85號位置之Asn及第104號位置之纈胺酸(Val)，及一組3E10-VL (SEQ ID NO:8)CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代，且其中該抗體包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代。

【0193】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過5個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過4個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID

NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過3個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過2個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過1個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VL CDR，其具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列。

【0194】 在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VL之第49號位置具有離胺酸(Lys)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VL之第81號位置具有麩胺酸(Glu)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VL之第15號位置具有脯胺酸(Pro)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VL之第104號位置具有纈胺酸(Val)殘基。

【0195】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域(3E10-VH)包含一或多個胺基酸殘基，其根據Kabat

編號選自3E10-VH之第13號位置之麩醯胺酸(Gln)、第18號位置之白胺酸(Leu)、第19號位置之精胺酸(Arg)、第42號位置之甘胺酸(Gly)、第49號位置之絲胺酸(Ser)、第77號位置之Ser、第79號位置之酪胺酸(Tyr)、第82號位置之Asn、第84號位置之Ala、第89號位置之Val、第108號位置之白胺酸(Leu)、第109號位置之Val及第113號位置之Ser，且其中該抗體包括一組3E10-VH CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代。

【0196】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，其包括不超過5個胺基酸取代相對於具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過4個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過3個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，其包含不超過2個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列

的CDR，其包含不超過1個胺基酸取代。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包括一組3E10-VH CDR，其具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列。

【0197】 在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH之第18號位置具有精胺酸(Arg)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH (SEQ ID NO:2)之第19號位置具有離胺酸(Lys)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH之第49號位置具有丙胺酸(Ala)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH (SEQ ID NO:2)之第13號位置具有麩醯胺酸(Gln)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH 之第108號位置具有白胺酸(Leu)殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH之第109號位置具有Val殘基。在一些實施例中，根據Kabat編號，人源化3E10抗體或其抗原結合片段在3E10-VH之第113號位置具有絲胺酸(Ser)殘基。

【0198】 在一些實施例中，本揭示內容之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸(例如，DNA、RNA、PNA、味啉基等)之核酸結合親和力類似於參考3E10抗體或其抗原結合片段(例如，由ATCC No. PTA 2439融合瘤產生的3E10單株抗體或其D31N變體)對相同多核苷酸之親和力。因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.05倍至50倍。

【0199】 在一些實施例中，本揭示內容之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸(例如，DNA、RNA、PNA、味啉基等)之核酸結合親和力小於

參考3E10抗體或其抗原結合片段的親和力(例如，由ATCC No. PTA 2439融合瘤產生的3E10單株抗體或其D31N變體)對相同多核苷酸之親和力。因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.00001倍至1倍以下。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.00001倍至0.001倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.0001倍至0.01倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.001倍至0.1倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的0.01倍至1倍。

【0200】 在一些實施例中，本揭示內容之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸(例如，DNA、RNA、PNA、咪啉基等)之核酸結合親和力大於參考3E10抗體或其抗原結合片段的親和力(例如，由ATCC No. PTA 2439融合瘤產生的3E10單株抗體或其D31N變體)對相同多核苷酸之親和力。因此，在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的1倍以上至10,000倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的100倍至10,000倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的10倍至1000倍。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段對多核苷酸之親和力為參考3E10抗體對相同多核苷酸之親和力的1倍以上至100倍。

【0201】 結合親和力可藉由結合(Ka)及解離(Kd)速率而測定。平衡親和力常數KD為Ka/Kd之比率。與另一3E10抗體具有相同結合親和力的人源化3E10抗

體或其抗原結合片段意指各抗體之解離常數(Kd)係在約1至10倍之內(1-10倍以上之親和力或1-10倍以下之親和力，或任何數值或範圍或在此類範圍內之值)。標靶抗原(例如，單股及/或雙股DNA)之示例親和力的解離常數(Kd)小於 5×10^{-2} M、小於 10^{-2} M、小於 5×10^{-3} M、小於 10^{-3} M、小於 5×10^{-4} M、小於 10^{-4} M、小於 5×10^{-5} M、小於 10^{-5} M、小於 5×10^{-8} M、小於 10^{-8} M、小於 5×10^{-7} M、小於 10^{-7} M、小於 5×10^{-8} M、小於 10^{-8} M、小於 5×10^{-9} M、小於 10^{-9} M、小於 5×10^{-10} M、小於 10^{-10} M、小於 5×10^{-11} M、小於 10^{-11} M、小於 5×10^{-12} M、小於 10^{-12} M、小於 5×10^{-13} M、小於 10^{-13} M、小於 5×10^{-14} M、小於 10^{-14} M、小於 5×10^{-15} M或小於 10^{-15} M。在一些實施例中，標靶之結合親和力(Kd)為小於 10^{-7} M、小於 5×10^{-8} M、小於 10^{-8} M、小於 5×10^{-9} M、小於 10^{-9} M、小於 5×10^{-10} M、小於 10^{-10} M、小於 5×10^{-11} M、小於 10^{-11} M、小於 5×10^{-12} M或小於 10^{-12} M。

【0202】 在一些實施例中，藉由測定達到塗佈在固體表面上之多核苷酸的半最大結合(EC50)所需之人源化3E10抗體或其抗原結合片段的溶液濃度而評估結合親和力。在一些實施例中，核酸為poly-dT寡核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸(例如，poly-dT寡核苷酸)之結合係使用具有二級抗人類免疫球蛋白抗體之ELISA試驗進行偵測。

【0203】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對poly-dT寡核苷酸具有弱結合親和力。在一些實施例中，弱結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值至少100倍以上。在一些實施例中，弱結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值100倍以上至10,000倍。在一些實施例中，弱結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值100倍以上至5000倍。在一些實施例中，弱結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合

3E10抗體)之EC50值100倍以上至1000倍。在一些實施例中，弱結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值100倍以上至500倍。

【0204】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對poly-dT寡核苷酸具有中度結合親和力。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值25倍至100倍。

【0205】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對poly-dT寡核苷酸具有中度結合親和力。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值不超過25倍。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值不超過20倍。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值不超過15倍。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值不超過10倍。在一些實施例中，中度結合親和力為EC50值大於參考3E10抗體(例如，具有D31N胺基酸取代之嵌合3E10抗體)之EC50值不超過5倍。

【0206】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUA AUG GAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAU GUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有弱結合親和力。

【0207】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUA AUG

GAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAU
GUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有中度結合
親和力。

【0208】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片
段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUA AUG
GAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAU
GUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有強結合親
和力。

【0209】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片
段包含可結晶片段(Fc)區。在一些實施例中，Fc區為人類IgG1 Fc、人類IgG2a
Fc、人類IgG2b Fc、人類IgG3 Fc及人類IgG4 Fc。

【0210】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片
段具有人類IgG1 Fc結構域。在一些實施例中，人類IgG1結構域包含與
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:115)具有高序列一致性(例如，至少95%
一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、
至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0211】 在一些實施例中，IgG1 Fc結構域序列包含一或多種在人類群體
中發現的天然胺基酸變體，例如，其為IgG1 Fc異型。IgG1 Fc異型胺基酸變體之

非限制性實例包括G1m (z, a)、G1m (f)及G1m (f, a)。G1m (f)對偶基因僅在高加索人中發現，而G1m (f, a)對偶基因常見於亞洲群體，但其他變體G1m (z, a, x)及G1m (z, a, v)亦有描述(參見，Vidarsson等人，*Front. Immunol.*，2014年10月，第5卷，文章號520，其揭示內容通過引用整體併入本文。

【0212】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一含有一或多個工程改造之胺基酸取代的IgG1結構域，例如，以降低Fc效應子功能、改進體內半衰期，及/或以其他方式改變體內抗體性質。許多已核准之抗體已證實有效的體外CDC活性，諸如抗CD20 mAb利妥昔單抗(rituximab)及奧法妥木單抗(ofatumumab)，且研究人員有多種方式使用Fc工程改造以增進基於補體之效應子功能。Idusogie等人證實，相對於IgG1，K326W/E333S增進C1q結合及CDC活性，使得作者表明彼等兩個殘基在C1q與IgG之間的交互作用中扮演結構性角色。Moore等人證實，相對於IgG1，Fc突變S267E/H268F/S324T增進C1q結合47倍及CDC活性6.9倍(參見，Telling J.L.等人，*J. Immunol.* 2006 177:362–371，Idusogie E.E.等人 *J. Immunol.* 2001 166:2571–2575，Moore G.L.等人，*MAbs.* 2010 2:181-189，及Wang等人，*Protein & Cell*，第9卷，第1期，2018，63–73，其揭示內容通過引用整體併入本文。

【0213】 因此，在一些實施例中，根據Kabat編號方案中之EU索引，IgG1 Fc結構域包含選自L234A之位置的胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 Fc結構域包含選自L235A之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 Fc結構域包含選自L234A/L235A之胺基酸取代的組合。在一些實施例中，IgG1 Fc結構域包含選自N297D之胺基酸取代的組合。在一些實施例中，IgG1 Fc結構域包含選自L234A/L235A/N297D之胺基酸取代的組合。

【0214】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一包含L234A/L235A胺基酸取代之人類IgG1 Fc結構域。在一些實施例

中，IgG1 Fc 結構域包含一含有殘基 234A/235A 且與
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:116)具有高序列一致性(例如，至少95%
 一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、
 至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0215】 在實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具
 有一包含N297D胺基酸取代之人類IgG1 Fc結構域。在一些實施例中，IgG1 Fc結
 構域包含一含有殘基 297D 且與
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:117)具有高序列一致性(例如，至少95%
 一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、
 至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0216】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片
 段具有一包含L234A/L235A/N297D胺基酸取代之人類IgG1 Fc結構域。胺基酸取

代。在一些實施例中，IgG1 Fc結構域包含一含有殘基234A/235A/297D且與
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:118)具有高序列一致性(例如，至少95%
 一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、
 至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0217】 在一些實施例中，IgG1 恆定重鏈區1包含一與
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID
 NO:154)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%
 一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)
 之胺基酸序列。

【0218】 在一些實施例中，IgG1 鉸鏈區包含一與EPKSCDKTHTCP (SEQ
 ID NO:155)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%
 一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)
 之胺基酸序列。

【0219】 在一些實施例中，IgG1 L2345A/L235A恆定重鏈區2包含一與
 PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAK (SEQ ID NO:156)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至

少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0220】 在一些實施例中，IgG1 恆定重鏈區3包含一與GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:157)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0221】 在一些實施例中，IgG1 N297D 恆定重鏈區2包含一與PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK (SEQ ID NO:158)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0222】 在一些實施例中，IgG1 L2345A/L235A/N297D恆定重鏈區2包含一與PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK (IgG1 L2345A/L235A/N297D (SEQ ID NO:159)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0223】 在一些實施例中，未經修飾之恆定重鏈區2包含一與PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK (SEQ ID NO:160)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少

96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0224】 在一些實施例中，輕鏈全長序列包含一與
DIQMTQSPSSLSASLGDRATITCRASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIK
YASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDAATYYCQHSREFPWTFGGGGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO:161)含有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%
一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致
性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0225】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片
段具有人類IgG4 Fc結構域。在一些實施例中，人類IgG4結構域包含一與
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
SCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:104)具有高序列一致性(例如，至少95%一致性、
至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%
一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0226】 在一些實施例中，IgG4 Fc結構域序列包含一或多種在人類群體
中發現的天然胺基酸變體，例如，其為IgG4 Fc異型。IgG4 Fc異型胺基酸變體之
非限制性實例包括nG4m (a)及nG4m (b)(參見，Vidarsson等人，*Front. Immunol.*，

2014年10月，第5卷，文章號520，其揭示內容通過引用整體併入本文。

【0227】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一含有一或多個工程改造之胺基酸取代的IgG4結構域，例如，以降低Fc效應子功能、改進體內半衰期，及/或以其他方式改變體內抗體性質。事實上，大多數核准上市或在晚期臨床試驗中之基於IgG4之治療性抗體含有至少一此類胺基酸取代。針對此類抗體中之胺基酸取代的回顧，參見例如，Dumet C.等人，*MABS*, 11(8):1341-50 (2019)，其揭示內容通過引用整體併入本文。已提出其他IgG4 Fc突變以用於降低免疫效應子功能，同時保留其他Fc特徵。舉例而言，Tam S.H.等人，*Antibodies*, 6(12):1-34 (2017)，其揭示內容通過引用整體併入本文，報告了兩種IgG4 Fc變體設計huIgG4 σ 1及huIgG4 σ 2之表徵。huIgG4 σ 1構築體包括S228P、F234A、L235A、G237A及P238S胺基酸取代，而huIgG4 σ 2構築體除了S228P、F234A、L235A、G237A及P238S胺基酸取代以外包括G236>缺失。其他IgG4 Fc突變係描述於Liu R.等人，*Antibodies*, 9(64):1-34 (2020)中，其揭示內容通過引用整體併入本文。彼等突變包括M252Y、S254T、T256E、H433K及N434F。

【0228】 本領域中亦建議可整合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段之IgG4 Fc結構域中的其他IgG4 Fc胺基酸取代，包括(但不限於)WO 1989/007142、US 5,885,573、WO 1994/029351、US 6,407,214、US 2006/0024298、US 7,863,419、US 2007/0041972、US 8,961,967、US 9,187,552、US 8,969,526、US 9,359,437、WO 2017/079369、US 7,371,826、US 7,083,784、WO 2004/035752、US 9,200,079、US 11,046,784、US 8,802,820、US 2020/0255502、US 2010/0098730、US RE45992、US 2010/0204454、US 8,637,641、US 2014/0302028、GB 201302878、US 2015/0065690、US 2014/0294812、US 2020/0071423、US 11,319,383、US 2018/0037634、KR 101792191、US 2019/0010243、US 8,911,726、US 2010/0267934、US 9,688,762、US 2012/0100140、US 9,085,625、US 10,562,966、

US 2017/029521、US 11,254,753及WO 2018/119380，出於所有目的，其等之揭示內容通過引用整體併入本文。

【0229】 因此，在一些實施例中，根據Kabat編號方案中之EU索引，IgG4 Fc結構域包含在選自196、228、234、234、235、235、236、237、238、252、254、256、265、296、233、310、331、356、409、428、433、434、435、445、446及K447之位置處的胺基酸取代。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含選自K196Q、S228P、F234A、F234V、L235A、L235E、G236>缺失、G237A、P238S、M252Y、S254T、T256E、D265A、F296Y、E233P、T307Q、H310Q、P331S、E356K、R409K、M428L、H433K、N434A、N434F、N434S、H435R、L445P、G446>缺失及K447>缺失之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含選自 S228P/L234A/L235A、L234F/L235E/P331S、M252Y/S254T/T256E、M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、S228P/F234A/L235A/H310Q、S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E、S228P/F234A/L235A/T307Q/N434A、S228P/F234A/L235A/G237A/P238S 及 S228P/F234A/L235A/G236>缺失/G237A/P238S之胺基酸取代的組合。

【0230】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一包含S228P/F234A/L235A胺基酸取代之人類IgG4 Fc結構域。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含一含有殘基 228P/234A/235A 且與
 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
 SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:105)具有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0231】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一包含S228P/F234A/L235A/T307Q/N434A胺基酸取代之人類IgG4 Fc結構域。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含一含有殘基228P/234A/235A/307Q/434A且與ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHAHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:106)具有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0232】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一包含S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E胺基酸取代之人類IgG4 Fc結構域。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含一含有殘基228P/234A/235A/252Y/254T/256E且與ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:107)具有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0233】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段具有一包含S228P/F234A/L235A/H310Q胺基酸取代之人類IgG4 Fc結構域。在一些實施例中，IgG4 Fc結構域包含一含有殘基228P/234A/235A/310Q且與ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:108)具有高序列一致性(例如，至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性、至少99%一致性、至少99.5%一致性或100%一致性)之胺基酸序列。

【0234】 在一些實施例中，本揭示內容提供人源化3E10抗體及其抗原結合片段，其包含一重鏈恆定結構域(CH)1。

【0235】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一Fc區，其選自人類 γ 1 CH1、人類 γ 2 CH1、人類 γ 3 CH1及人類 γ 4 CH1。

【0236】 在一些實施例中，本揭示內容提供人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含一輕鏈恆定結構域(CL)。

【0237】 在另一態樣中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一Fc區，其選自由人類 λ CL及人類 κ CL組成之群組。

【0238】 在各種實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段共價連接

至一治療性部分。

【0239】 在一些實施例中，治療性部分為治療性多胜肽、細胞毒性部分、化學治療性部分或可偵測之部分。

細胞穿透及細胞核定位

【0240】 所揭示之組成物及方法典型上使用維持穿透細胞(視情況細胞核)之能力的抗體。

【0241】 透過自體抗體進行細胞內化之機轉係多樣。有些通過靜電交互作用或FcR介導之內吞作用進入細胞，而其他則使用基於與細胞表面肌凝蛋白或鈣網伴護蛋白結合的機轉，接著進行內吞作用(Ying-Chyi等人，*Eur. J. Immunol.* 38, 3178-3190 (2008), Yanase et al., *J Clin Invest* 100, 25-31 (1997))。3E10以Fc非依賴性機轉穿透細胞(由缺乏Fc之3E10片段穿透細胞的能力證實)，但涉及存在核苷轉運蛋白ENT2 (Weisbart等人，*Scientific Reports*，第5卷，文章編號：12022 (2015)、Zack等人，*J Immunol* 157, 2082-2088 (1996)，Hansen等人，*J Biol Chem* 282, 20790-20793 (2007))。因此，在一些實施例中，用於所揭示之組成物及方法中的抗體為以Fc非依賴性機轉穿透細胞但涉及核苷轉運蛋白ENT2之存在的抗體。

【0242】 干擾3E10結合核酸之能力的突變可使抗體無法穿透細胞核。因此，典型上所揭示之抗體變體及人源化形式維持結合核酸的能力。此外，3E10 scFv先前已證實能以ENT2依賴性方式穿入活細胞及細胞核，其中ENT2缺陷細胞之攝入效率受損(Hansen等人，*J. Biol. Chem.* 282, 20790-20793 (2007))。因此，在一些實施例中，所揭示之抗體人源化形式及變體維持以ENT依賴性(較佳ENT2依賴性)方式穿入細胞核的能力。

【0243】 如US 2021/0054102及US 2021/0137960中所討論，一些人源化3E10變體發現比原始鼠科 3E10 (D31N) di-scFv更有效地穿透細胞核，而其他則發現已喪失穿透細胞核的能力。具體而言，相較於鼠科抗體，變體10及13極佳

地穿透細胞核。

【0244】 已確定人源化3E10 VL中之潛在雙向核定位訊息(NLS)，並可包括以下部分或全部序列： RASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKY (SEQ ID NO:109) ； RASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKY (SEQ ID NO:110) ； 或 RVTITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGKAPKL (SEQ ID NO:111)。

【0245】 共有 NLS 之 實 例 可 為 ， 或 包 括 (X)RASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL(X)KY(其中(X) = 任何殘基，但最好為鹼性殘基(R或K)(SEQ ID NO:112)或其變體，其與SEQ ID NO:112具有至少60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99%序列一致性。

【0246】 因此，在一些實施例中，特別是在核導入很重要時，所揭示之抗體可包括SEQ ID NO:109-112之任一者的序列，或其片段及變體(例如，與SEQ ID NO:109-112之任一者具有至少70、75、80、85、90、95、96、97、98、99或100%胺基酸序列一致性)，其可轉位至細胞核中。

【0247】 NLS之存在表明人源化3E10抗體或其抗原結合片段可經由核輸入路徑穿過核套。在一些實施例中，NLS藉由與輸入路徑之一或多個成員交互作用而改進輸入作用。因此，在一些實施例中，NLS可結合至進內輸蛋白-β、內輸蛋白-β/內輸蛋白-α雜二聚體或其組合。

核酸結合

【0248】 在一些實施例中，所揭示之組成物及方法使用保持結合核酸(諸如DNA、RNA或其組合)能力之人源化3E10抗體及其抗原結合片段。

【0249】 以下實施例闡明野生型3E10序列及額外之3E10變體的分子建模。3E10之分子建模(Pymol)顯示出推定的核酸結合口袋(NAB1)(參見例如，圖11A及11B)，並以下方序列下劃線闡明。

WT重鏈scFv序列

E VQLVESGGGL VKPGGSRKLS CAASGFTFSD YGMHWVRQAP
EKGLEWVAYI SSGSSTIYYA DTVKGRFTIS RDNAKNTLFL QMTSLRSEDT
AMYYCARRGL LLDYWGQGTT LTVS (SEQ ID NO:113)

輕鏈scFv序列

D IVLTQSPASL AVSLGQRATI SCRASKSVST SSYSYMHWYQ
QKPGQPPKLL IKYASYLES VPARFSGSGS GTDFTLNIHP VEEEDAATYY
CQHSREFPWT FGGGTKLEIK RADAAPGGGG SGGGGSGGGGS (SEQ ID
NO:114)

【0250】 在一些實施例中，所揭示之人源化3E10抗體包括一些或所有的下劃線NAB1序列。在一些實施例中，抗體包括具有改變的結合核酸之能力的變體序列。在一些實施例中，NAB1之突變(例如，取代、插入及/或缺失)改進了抗體與核酸(諸如DNA、RNA或其組合)之結合。在一些實施例中，突變為保留性取代。在一些實施例中，突變增加NAB1口袋的陽離子電荷。

【0251】 如本文中所討論及示例，CDR1之第31號殘基天門冬胺酸突變為天門冬醯胺酸增加了此殘基的陽離子電荷，並增進了體內核酸結合及遞送(3E10-D31N)。

【0252】 額外示例變體包括CDR1之第31號殘基天門冬胺酸突變為精胺酸(3E10-D31R)，該建模指明陽離子電荷增加，或離胺酸(3E10-D31K)，該建模指明電荷位向改變。因此，在一些實施例中，3E10結合蛋白包括D31R或D31K取代。

【0253】 額外示例變體包括精胺酸(R)96突變為天門冬醯胺酸(N)及/或絲胺酸(S)30突變為天門冬胺酸(D)，其等係單獨或與D31N、D31R或D31K組合。

【0254】 本文揭示之具有對應於3E10 D31或N31之殘基的所有序列皆以

D31R或D31K或N31R或N31K取代明確揭示。

【0255】 3E10之分子建模(Pymol)顯示出推定的核酸結合口袋(NAB1)(圖11A-11B)。CDR1之第31號殘基天門冬胺酸突變為天門冬醯胺酸增加了此殘基的陽離子電荷，並增進了體內核酸結合及遞送(3E10-D31N)。

【0256】 CDR1之第31號殘基天門冬胺酸突變為精胺酸(3E10-D31R)進一步增加了陽離子電荷，而突變為離胺酸(3E10-D31K)改變了電荷位向(圖11A)。

【0257】 在上述重鏈及輕鏈序列中，由分子建模預測的NAB1胺基酸已經下劃線。圖11B為3E10-scFv之分子建模(Pymol)的圖示，其中NAB1胺基酸殘基以點狀的點闡明。

【0258】 本文揭示之具有對應於R96之殘基的所有序列皆以R96N取代明確揭示。

【0259】 本文揭示之具有對應於S30之殘基的所有序列皆以S30D明確揭示。

【0260】 任何取代皆可包含於任何組合中。明確提供了在殘基31、30及96之任何組合下具有二或三個取代的序列。

【0261】 在特定實施例中，序列具有單獨的31N、31K或31R，或其等與30D之組合，而無R96N取代。因此，在一些實施例中，對應於96之殘基不為N，且在更特定之實施例中，保持為R。

片段、變體及融合蛋白質

【0262】 抗核酸抗體可由抗體片段或融合蛋白構成，其包括與其人源化3E10形式之可變重鏈及/或輕鏈的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO:64-102之任一者)至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之可變重鏈及/或可變輕鏈的胺基酸序列。

【0263】 抗核酸抗體可由抗體片段或融合蛋白構成，其包括與人源化3E10或其變體之CDR (例如，SEQ ID NOS:3-5、9-11、15-18、22-24及26-63之任一者之CDR)的胺基酸序列至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之一或多個CDR。兩個胺基酸序列之一致性百分比的測定可藉由BLAST蛋白質比較而確定。在一些實施例中，抗體包括本文所述之3E10 CDR之一、二、三、四、五或所有六者。

【0264】 較佳地，抗體包括重鏈CDR1、CDR2及CDR3之每一者之一者與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3之每一者之一者組合。

【0265】 上面提供3E10之輕鏈可變序列之預測的互補決定區(CDR)。亦參見GenBank：AAA65681.1 - 免疫球蛋白輕鏈，部分[小鼠]及GenBank：L34051.1 - 小鼠Ig重排的κ鏈mRNA V區。上面提供3E10之重鏈可變序列之預測的互補決定區(CDR)。亦參見例如，Zack等人，*Immunology and Cell Biology*, 72:513-520 (1994)，GenBank登錄號AAA65679.1。Zach等人，*J. Immunol.* 154 (4), 1987-1994 (1995)及GenBank：L16982.1 - 小鼠Ig重排的H鏈基因，部分cds。

【0266】 亦包括具有核酸遞送活性的抗體片段。無論是否附接至其他序列，所述片段包括特定區或特定胺基酸殘基之插入、缺失、取代或其他所選修飾，前提是相較於未經修飾之抗體或抗體片段，所述片段之活性未顯著改變或受損。

【0267】 技術亦可用於製造針對本揭示內容之核酸的單鏈抗體。用於製造單鏈抗體之方法為本領域技術人員熟知。單鏈抗體可藉由使用短胜胜肽連接子將重鏈及輕鏈之可變結構域融合在一起而創建，從而在單一分子上重組抗原結合位點。已開發出單鏈抗體可變片段(scFv)，其中一個可變結構域之C端係經由15至25個胺基酸胜肽或連接子而連接至其他可變結構域之N端，而不會顯著破壞

抗原結合或結合特異性。連接子係經選擇以允許重鏈及輕鏈以其等之適當構形位向結合在一起。

【0268】 抗核酸抗體可經修飾以改進其等之核酸遞送能力。舉例而言，在一些實施例中，細胞穿透性抗核酸抗體與目標細胞之細胞質及/或細胞核中之治療標靶特有之另一抗體結合。舉例而言，細胞穿透性抗核酸抗體可為含有3E10 Fv及特異性地結合治療標靶之單株抗體之單鏈可變片段的融合蛋白。在其他實施例中，細胞穿透性抗核酸抗體為一種雙特異性抗體，其具有來自3E10之第一重鏈及第一輕鏈以及來自特異性地結合治療標靶之單株抗體之第二重鏈及第二輕鏈。

【0269】 具有來自3E10之第一重鏈及第一輕鏈以及來自特異性地結合標靶之單株抗體之第二重鏈及第二輕鏈的雙特異性抗體及其他結合蛋白係於Weisbart等人，*Mol. Cancer Ther.*, 11 (10):2169-73 (2012)，及Weisbart等人，*Int. J. Oncology*, 25:1113-8 (2004)，及美國專利申請案第2013/0266570號中討論，其具體通過引用整體併入本文。在一些實施例中，標靶特別是標靶細胞類型、組織、器官等。因此，第二重鏈及第二輕鏈可作為靶向標靶細胞類型、組織、器官之複合體的標靶部分。在一些實施例中，第二重鏈及第二輕鏈靶向造血幹細胞、CD34⁺細胞、T細胞或任何其他細胞類型，例如，藉由靶向表現在細胞類型上之受體或配體。在一些實施例中，第二重鏈及第二輕鏈靶向胸腺細胞、脾細胞或癌細胞。

【0270】 在一些實施例中，特別是用於體內靶向T細胞者，例如，可靶向體內製造之抗原特異性T細胞、CAR T細胞、免疫細胞或T細胞標記物(諸如CD3、CD7或CD8)。舉例而言，抗CD8抗體及抗CD3 Fab片段皆被用於體內靶向T細胞(Pfeiffer 等人，*EMBO Mol Med.*, 10(11) (2018). pii: e9158. doi: 10.15252/emmm.201809158.，Smith等人，*Nat Nanotechnol.*, 12(8):813-820 (2017).

doi: 10.1038/nnano.2017.57)。因此，在一些實施例中，3E10抗體或抗原結合片段或融合蛋白為雙特異性抗體，其一部分可特異性地結合至CD3、CD7、CD8或其他免疫細胞(例如，T細胞)標記物，或特定組織(諸如胸腺、脾臟或肝臟)之標記物。

【0271】 二價單鏈可變片段(di-scFv)可藉由連接兩個scFv而進行工程改造。此可藉由製造具有兩個VH區及兩個VL區之單一胜肽鏈而完成，以獲得串接的scFv。ScFv亦可設計為具有連接子胜肽，其對兩個可變區而言太短而無法摺疊在一起(約五個胺基酸)，迫使scFv二聚化。此類型稱為二聚抗體(diabody)。已證實二聚抗體之解離常數比相應之scFv低40倍，意指其等對其等之靶標具有更高的親和力。較短的連結子(一或二個胺基酸)導致形成三聚體(三聚抗體或三聚體)。亦製造出四聚抗體。其等對其等之靶標呈現出比二聚抗體更高的親和力。在一些實施例中，抗核酸抗體可含有二或多個連接的3E10之單鏈可變片段(例如，3E10 di-scFv、3E10 tri-scFv)或其保留變體。在一些實施例中，抗核酸抗體為二聚抗體或三聚抗體(例如，3E10二聚抗體、3E10三聚抗體)。單一個及二或多個連接的3E10之單鏈可變片段的序列係於US 2019/0247515及US 2017/0291961中提供。

【0272】 抗體之功能可藉由將抗體或其片段與治療劑耦接而增強。抗體或片段與治療劑之此種耦接可藉由製造免疫結合物或藉由製造融合蛋白，或藉由將抗體或片段連接至核酸(諸如DNA或RNA(例如，siRNA))而完成，其包含抗體或抗體片段及治療劑。

【0273】 在一些實施例中，細胞穿透性抗體係經修飾以改變其半衰期。在一些實施例中，期望增加抗體半衰期，使得其存在於循環中或在治療部位處持續更長的時間。舉例而言，可能期望在循環中或在待治療之位置使抗體效價維持更長的時間。在其他實施例中，降低抗核酸抗體半衰期以減小潛在副作用。

抗體片段(諸如3E10Fv)之半衰期可能比完整大小之抗體的更短。其他改變半衰期之方法為已知，且可用於所述之方法中。舉例而言，可工程改造Fc變體以延長抗體半衰期，例如，使用Xtend™抗體半衰期延長技術(Xencor, Monrovia, CA)。

連接子

【0274】 如本文中所用之術語「連接子」包括(但不限於)胜胜肽連接子。胜肽連接子可為任何大小，前提是其不干擾可變區之表位結合。在一些實施例中，連接子包括一或多個甘胺酸及/或絲胺酸胺基酸殘基。單價單鏈抗體可變片段(scFv)，其中一可變結構域之C端典型上經由15至25個胺基酸胜肽或連接子而連接至其他可變結構域之N端。連接子係經選擇以允許重鏈及輕鏈以其等之適當構形位向結合在一起。二聚抗體、三聚抗體等之連接子典型上包括比上文討論之單價scFv更短的連接子。二價、三價及其他多價scFv典型上包括三或多個連接子。連接子之長度及/或胺基酸組成物可相同或不同。因此，連接子之數量、連接子之組成及連接子之長度可基於本領域中已知之scFv期望價數而定。連接子可允許或促使形成二價、三價及其他多價scFv。

【0275】 舉例而言，連接子可包括4-8個胺基酸。在一特定實施例中，連接子包括胺基酸序列GQSSRSS(SEQ ID NO:119)。在另一實施例中，連接子包含15-20個胺基酸，例如，18個胺基酸。在一特定實施例中，連接子包括胺基酸序列GQSSRSSSGGGSSGGGGS (SEQ ID NO:120)。其他撓性連接子包括(但不限於)胺基酸序列Gly-Ser、Gly-Ser-Gly-Ser (SEQ ID NO:121)、Ala-Ser、Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:122)、(Gly₄-Ser)₂ (SEQ ID NO:123) and (Gly₄-Ser)₄ (SEQ ID NO:124) 及(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃ (SEQ ID NO:125)。

【0276】 其他示例連接子包括，例如，RADAAPGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:126)及ASTKGPSVFPLAPLESSGS (SEQ ID NO:127)。

核酸載物

【0277】 如本文所提供之方法及組成物的一些實施例中所用，人源化3E10抗體或其抗原結合片段與核酸載物(多核苷酸)複合。在一些實施例中，多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0278】 核酸載物可為單股或雙股。核酸載物可為或包括DNA、RNA、核酸類似物或其組合。如下文之更詳細討論，核酸類似物可在鹼基部分、糖部分、或磷酸骨架處經修飾。此類修飾可改進，例如，核酸之穩定性、雜合或溶解度。

【0279】 核酸載物典型上在其為或編碼一旦遞送至細胞中即具有生物活性之試劑的意義上具有功能性。下文更詳細地討論示例載物，但包括例如，編碼感興趣之多勝肽的mRNA或DNA，包括例如表現構築體及載體、抑制性核酸(諸如siRNA)或編碼抑制性核酸的核酸，包括例如表現構築體及載體。

【0280】 所揭示之組成物可包括複數個單一核酸載物分子。在一些實施例中，組成物包括複數個不同核酸分子之多重性(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10或多個)。

【0281】 在一些實施例中，載物分子之長度為約0.001、約0.01、約1、10、100、1,000、10,000及/或100,000個千鹼基。

【0282】 在一些實施例中，例如，載物係介於0.001 kb與100 kb之間、或介於0.001 kb與50 kb之間、或介於0.001 kb與25 kb之間、或介於0.001 kb與12.5 kb之間、或介於0.001 kb與10 kb之間、或介於0.001 kb與8 kb之間、或0.001 kb與5 kb之間、或介於0.001 kb與2.5 kb之間、或介於0.001 kb與1 kb之間、或介於0.01 kb與100 kb之間、或介於0.01 kb與50 kb之間、或介於0.01 kb與25 kb之間、或介於0.01 kb與12.5 kb之間、或介於0.01 kb與10 kb之間、或介於0.01 kb與8 kb之間、或0.01 kb與5 kb之間、或介於0.01 kb與2.5 kb之間、或介於0.01 kb與1 kb之間、

或介於0.1 kb與100 kb之間、或介於0.1 kb與50 kb之間、或介於0.1 kb與25 kb之間、或介於0.1 kb與12.5 kb之間、或介於0.1 kb與10 kb之間、或介於0.1 kb與8 kb之間、或0.1 kb與5 kb之間、或介於0.1 kb與2.5 kb之間、或介於0.1 kb與1 kb之間、或介於1 kb與100 kb之間、或介於1 kb與50 kb之間、或介於1 kb與25 kb之間、或介於1 kb與12.5 kb之間、或介於1 kb與10 kb之間、或介於1 kb與8 kb之間、或1 kb與5 kb之間、或介於1 kb與2.5 kb之間，每一者皆包括在內。

【0283】 在一些實施例中，例如，載物係介於約0.001 kb與約100 kb之間、或介於約0.001 kb與約50 kb之間、或介於約0.001 kb與約25 kb之間、或介於約0.001 kb與約12.5 kb之間、或介於約0.001 kb與約10 kb之間、或介於約0.001 kb與約8 kb之間、或約0.001 kb與約5 kb之間、或介於約0.001 kb與約2.5 kb之間、或介於約0.001 kb與約1 kb之間、或介於約0.01 kb與約100 kb之間、或介於約0.01 kb與約50 kb之間、或介於約0.01 kb與約25 kb之間、或介於約0.01 kb與約12.5 kb之間、或介於約0.01 kb與約10 kb之間、或介於約0.01 kb與約8 kb之間、或約0.01 kb與約5 kb之間、或介於約0.01 kb與約2.5 kb之間、或介於約0.01 kb與約1 kb之間、或介於約0.1 kb與約100 kb之間、或介於約0.1 kb與約50 kb之間、或介於約0.1 kb與約25 kb之間、或介於約0.1 kb與約12.5 kb之間、或介於約0.1 kb與約10 kb之間、或介於約0.1 kb與約8 kb之間、或介於約0.1 kb與約5 kb之間、或介於約0.1 kb與約2.5 kb之間、或介於約0.1 kb與約1 kb之間、或介於約1 kb與約100 kb之間、或介於約1 kb與約50 kb之間、或介於約1 kb與約25 kb之間、或介於約1 kb與約12.5 kb之間、或介於約1 kb與約10 kb之間、或介於約1 kb與約8 kb之間、或介於約1 kb與約5 kb之間、或介於約1 kb與約2.5 kb，每一者皆包括在內。

【0284】 在一些實施例中，例如，載物係介於0.2 kb與10 kb之間、或介於0.2 kb與5 kb之間、或介於0.2 kb與2.5 kb之間、或介於0.2 kb與1 kb之間、或介於0.2 kb與0.5 kb之間、或介於0.2 kb與0.25 kb之間、或介於0.5 kb與10 kb之間、或

介於0.5 kb與5 kb之間、或介於1 kb與5 kb之間、或介於1 kb與3 kb之間、或介於2 kb與10 kb之間、或介於3 kb與5 kb之間。

【0285】 在一些實施例中，例如，載物係介於約0.2 kb與約10 kb之間、或介於約0.2 kb與約5 kb之間、或介於約0.2 kb與約2.5 kb之間、或介於約0.2 kb與約1 kb之間、或介於約0.2 kb與約0.5 kb之間、或介於約0.2 kb與約0.25 kb之間、或介於約0.5 kb與約10 kb之間、或介於約0.5 kb與約5 kb之間、或介於約1 kb與約5 kb之間、或介於約1 kb與約3 kb之間、或介於約2 kb與約10 kb之間、或介於約3 kb與約5 kb之間。

【0286】 應理解，就具體應用而言，核酸載物可為一或多個離散長度，例如，落入前述範圍之一(包括)，明確揭示每一者之特定值。舉例而言，大小可小至單一核苷酸或核鹼基。在一示例應用中，載物為環狀二核苷酸(如cGAMP)，其為STING促效劑。在其他實施例中，載物為短寡聚體。舉例而言，短至8個單體的寡聚物可用於反義或剪接轉換。稍微較長者(例如，18至20個單體)可用於基因編輯。

免疫刺激性寡核苷酸

【0287】 先天免疫系統之大分子刺激劑，特別是樣式辨識受體(PRR)之多核苷酸促效劑，對治療癌症具有極大的前景。樣式辨識受體(PRR)辨識病原體相關以及內源性損傷相關的分子樣式。一旦發生配體結合，在細胞中發展出傳訊級聯以活化效應分子，導致抗腫瘤免疫細胞的招募及活化，並釋放炎性細胞介素。因此，PRR促效劑已被成功用於治療廣範圍癌症之免疫療法。針對PRR及PRR促效劑在癌症免疫療法中之用途地回顧，參見例如，Bai L.等人，“Promising targets based on pattern recognition receptors for cancer immunotherapy,” *Pharmacological Research*, 159 (2020) 105017，其內容通過引用整體併入本文。

【0288】 在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與多核

苷酸免疫刺激劑(例如，能刺激樣式辨識受體(PRR)之多核苷酸)複合。在一些實施例中，多核苷酸免疫刺激劑係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，多核苷酸免疫刺激劑係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

樣式辨識受體(PRR)促效劑

【0289】 在一態樣中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)能刺激樣式辨識受體(PRR)之多核苷酸配體之間形成的複合物，如本文所述。如本領域所公認，先天免疫系統之刺激，例如，通過活化樣式辨識受體，代表有前景的治療路徑，特別是用於治療癌症。一般而言，PRR在辨識病原體相關模式(PAMP)及/或損傷相關模式(DAMP)之後刺激先天免疫系統。常規上，PRR分為五類：類鐸受體(TLR)、C型凝集蛋白受體(CLR)、類RIG-I受體(RLR)、類核苷酸結合寡聚合結構域(NOD)受體(NLR)及細胞質DNA感測器(CDS)。本文所述之方法及組成物通過任一彼等類別之PRR發揮作用，以辨識並由多核苷酸抗原活化。

【0290】 類RIG-I受體(RLR)為RNA解旋酶家族，其作用為病毒RNA內病原體相關分子樣式(PAMP)的細胞質感測器。因此，在另一態樣中，提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)能刺激類RIG-I受體(RLR)之多核苷酸配體之間形成的複合物。已確定的RLR包括RIG-I(視網酸誘導基因I)、MDA5(黑色素瘤分化相關因子5)及LGP2(遺傳學與生理學實驗室蛋白2)。因此，在一些實施例中，本揭示內容提供一種在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)能刺激RIG-I之多核苷酸配體之間形成的組成物。亦提供藉由向有需求之受試者投予此類組成物而治療癌症之方法。在一些實施例中，複合物包

含人源化3E10抗體或其抗原結合片段與多核苷酸配體之間的共價結合物。

【0291】 示例RIG-I配體包括(但不限於)5'ppp-dsRNA，一種RIG-I之特定促效劑；3p-hpRNA，一種RIG-I之特定促效劑；Poly(I:C)/LyoVec複合物，其由RIG-I及/或MDA-5辨識，取決於poly(I:C)之大小；Poly(dA:dT)/LyoVec複合物，其由RIG-I間接辨識。在一些實施例中，3p-hpRNA為一種5'三磷酸髮夾RNA，其由來自A型流感(H1N1)之序列的體外轉錄生成。在一些實施例中，3p-hpRNA為一種RNA寡核苷酸，其含有未加帽的5'三磷酸末端及雙股片段。在一些實施例中，3p-hpRNA為約50bp、約55bp、約60bp、約65bp、約70bp、約75bp、約80bp、約85bp、約90bp、約100bp或更大。在一些實施例中，3p-hpRNA為89bp長。

【0292】 在一些實施例中，能刺激RIG-I之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，能刺激RIG-I之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0293】 因此，在一些實施例中，提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)至少部分雙股且能刺激RIG-I的RNA分子之間形成的複合物。在一些實施例中，至少部分地雙股的RNA分子包含兩個分離的RNA股，其等結合以形成分子之雙股部分。在其他實施例中，至少部分地雙股的RNA分子為具有自互補性之單一RNA股，使得在生理條件下，其本身結合以形成分子之雙股部分，例如，從而形成一或多個髮夾結構。

【0294】 同樣地，在一些實施例中，提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)至少部分雙股、含有至少一5'三磷酸部分且能刺激RIG-I的多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，至少部分地雙股的RNA分子包含兩個分離的RNA股，其結合以形成分子之雙股部分。在其他實施

例中，至少部分地雙股的RNA分子為具有自互補性之單一RNA股，使得在生理條件下，其本身結合以形成分子之雙股部分，例如，從而形成一或多個髮夾結構。多核苷酸RIG-I促效劑之實例係於文獻中提供。一般而言，彼等多核苷酸RIG-I促效劑之任一者皆可用於本文所述之方法及組成物。

【0295】 在一些實施例中，RIG-I促效劑為5'三磷酸髮夾RNA，其由來自A型流感(H1N1)病毒(一種單股負義RNA病毒(3p-hpRNA))之序列的體內外轉錄生成，該病毒具有序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUA AUGG AUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAUG UCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)，或其高度保留之核苷酸序列。參見例如，Rehinkel J.等人，*Cell*, 140:397-408 (2010)及Liu G.等人，*J Virol.* 89(11):6067-79 (2015)，出於所有目的，其內容通過引用整體併入本文。因此，在一些實施例中，提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)具有能刺激RIG-I之3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)的多核苷酸之間形成的複合物。

【0296】 在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少80%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少85%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少90%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少95%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少96%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少97%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少98%一致之序列。在一些實施例中，RIG-I促效劑具有與3p-hpRNA序列(SEQ ID NO:103)至少99%一致之序列。因此，在一些實施例中，提供藉由

向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)能刺激RIG-I之多核苷酸之間形成的複合物，該多核苷酸具有與3p-hpRNA之核苷酸序列(SEQ ID NO:103)至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或與至少99%一致之序列。

【0297】 可用於本文所揭示之方法及組成物的其他 RIG-I促效劑為本領域已知。舉例而言，可與本文所揭示之人源化3E10抗體及其抗原結合片段複合的有用RIG-I促效劑係描述於WO 2023/278897、US20100178272、US 9,738,680、US 2011/0184045、US 10,059,943、US 2018/0195063、US 11,382,966、US 11,542,505、WO 2020/260547、US 2021/0260093、US 9,226,959、US 2014/0286998、US 9,861,574、US 9,775,894、US 2021/0046168、US 2019/0076463、US 11,499,157、US 10,907,161及US 2022/0333113中，其內容通過引用整體併入本文。

【0298】 在一些實施例中，提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)能刺激類鐸受體(TLR)之多核苷酸配體之間形成的複合物。已確定了至少13種類鐸受體，包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13。彼等類鐸受體之每一者對不同抗原具有親和力。根據本揭示內容之各種實施例，本文所述之方法及組成物包括使用TLR之多核苷酸促效劑。舉例而言，TLR3、TLR7、TLR8及TLR9之每一者對各種多核苷酸具有親和力，並由各種多核苷酸活化。因此，在一些實施例中，本文所述之方法及組成物中使用的促效劑能刺激TLR3、TLR7、TLR8或TLR9。在一些實施例中，複合物為非共價複合物。在一些實施例中，複合物包含人源化3E10抗體或其抗原結合片段與多核苷酸配體之間的共

價結合物。

【0299】 舉例而言，人類漿細胞樣樹突細胞及B細胞上的未經甲基化CpG位點可由TLR9測得(Zaida等人，*Infection and Immunity*, 76(5):2123-2129, (2008))。因此，寡核苷酸序列可包括一或多個未經甲基化胞嘧啶-鳥糞嘌呤(CG或CpG，可互換使用)二核苷酸模體。「p」意指DNA之磷酸二酯骨架，然而，在一些實施例中，包括CG的寡核苷酸可具有經修飾的骨架，例如，硫代磷酸酯(PS)骨架。

【0300】 在一些實施例中，寡核苷酸可含有超過一個CG二核苷酸，其係連續排列或由插入的核苷酸分開。CpG模體可位於寡核苷酸序列內部。許多核苷酸序列隨著CG二核苷酸之數目及位置的變化以及毗鄰CG二聚體之精確鹼基序列而刺激TLR9。

【0301】 典型上，CG ODN基於其等之序列、二級結構及對人類周邊血液單核細胞(PBMC)的影響而分類。該五個類別為A類(D型)、B類(K型)、C類、P類及S類(Vollmer, J & Krieg, AM, *Advanced Drug Delivery Reviews* 61 (3): 195–204 (2009)，通過引用併入本文)。CG ODN可刺激第I型干擾素(例如，IFN α)的生成，並誘導樹突細胞(DC)的成熟。有些ODN類別亦通過間接細胞介素傳訊而成為自然殺手(NK)細胞的強活化劑。有些類別為人類B細胞及單核球成熟的強刺激劑(Weiner, GL, *PNAS USA* 94(20): 10833-7 (1997); Dalpke, AH, *Immunology* 106(1): 102-12 (2002); Hartmann, G, *J. of Immun.* 164(3):1617-2 (2000)，其每一者通過引用併入本文)。

【0302】 在一些實施例中，多核苷酸免疫刺激劑為環狀GMP-AMP合成酶(cGAS)或干擾素基因刺激劑(STimulator of Interferon Genes，STING)。

編碼效應胜肽的多核苷酸

【0303】 在一些實施例中，本文所揭示之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與編碼蛋白質或胜肽(例如，效應多胜肽)的治療性多核苷酸共價或非共價複合，以用於癌症療法。在一些實施例中，治療性多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0304】 在一些實施例中，多核苷酸係結合至或進一步編碼一或多種RNAi試劑、siRNA、shRNA、miRNA、miRNA結合位點、反義RNA、核糖核酸酵素、催化性DNA、tRNA、誘導三螺旋形成之RNA、適體或載體，及其類似物。

【0305】 在其他實施例中，多核苷酸可經設計以對癌性組織編碼一或多種效應多胜肽或其片段。此類效應多胜肽可包括(但不限於)完整多胜肽、複數個多胜肽、或多胜肽之片段，其可獨立地由效應多核苷酸之一或多個區或部位或整體所編碼。

【0306】 效應多胜肽意指經選擇以在本揭示內容之多核苷酸內編碼或其功能受本揭示內容之多核苷酸影響的任何多胜肽。效應多胜肽可調控免疫系統之活性並直接或間接影響癌症治療，例如藉由減緩癌症進展、誘導癌細胞之細胞死亡、誘導癌細胞之老化等。舉例而言，在一些實施例中，效應多胜肽刺激免疫細胞以上調細胞介素的產生，導致靶向癌細胞，造成細胞死亡。在其他實施例中，效應多胜肽表現或刺激腫瘤細胞以上調腫瘤抗原之表現，該等抗原為用於免疫細胞識別腫瘤細胞的標記物。針對效應多胜肽之回顧，參見例如，Esensten等人，“CD28 costimulation: from mechanism to therapy,” *Immunity Review*, 44, (2016) 973；*Immunity*, 2016, 44, 973-988；Smolle等人，Noncoding RNAs and immune checkpoints, *FEBS Journal*, 2017, 284, 1952-1966；Chen等人，Anti-PD-1 - PD-L1 therapy of human cancer past, present, and future, *Journal of Clinical Investigation*, 2015, Volume 125, 9, 3384-3391；Rowshanravan等人，CTLA-4 a

moving target in immunotherapy, *Blood*, 2018, Volume 131, 1, 58-67；以及Dougall 等人，TIGIT and CD96 New checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy, *Immunological Reviews*, 2017, 276, 112-120，出於所有目的，其每一者之內容皆通過引用整體併入本文。

【0307】 因此，在一態樣中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼用於癌症療法之蛋白質或胜肽(例如，效應多胜肽)的治療性多核苷酸之間的複合物，如本文所述。

腫瘤抗原

【0308】 在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼腫瘤相關抗原的治療性多核苷酸之間的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療性多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0309】 腫瘤抗原為幾乎完全存在於癌性細胞之細胞表面上的胜肽，從而區分癌性細胞與未呈現出腫瘤抗原的非癌性細胞。當癌性細胞死亡時，彼等腫瘤抗原被釋放至腫瘤微環境中，並可被免疫系統辨識為外來胜肽、改變的自身胜肽、或自身胜肽。一旦釋放出足夠量的腫瘤抗原，免疫系統可藉由對腫瘤抗原產生免疫反應而產生抗腫瘤免疫。具體而言，免疫系統靶向並破壞呈現腫瘤抗原(用於產生免疫反應)的癌性細胞。

【0310】 實驗上已利用幾類抗原產生抗腫瘤免疫。具體而言，腫瘤抗原係以胜肽或編碼抗原之核酸而外源地投予在細胞表面上呈現出腫瘤抗原的癌症患者。反過來，免疫系統呈現足夠量的抗原以產生針對腫瘤抗原的免疫反應，

病毒	相關癌症類型	蛋白質抗原
人類乳頭狀瘤病毒(EHPV)	EHPV 16 型與 18 型係與子宮頸癌、肛門癌、陰莖癌、外陰癌、陰道癌及 EHPV 陽性口咽癌相關。	E6/E7 相關蛋白質
Epstein Barr 病毒(EBV)	與鱗狀細胞癌相關的人類乳頭狀瘤病毒 8、18 及 5 型 Burkitt 氏淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、移植後淋巴增生性疾病、鼻咽癌及胃癌等。型。	EBV 核抗原(EBNA) 1、2、3a、3b、3c 及 LMP、BARF1、潛伏性膜蛋白(LMP) 1、2a 及 2b、Bamf1、LMP1 可轉錄本(BART)、EBV 編碼的 RNA (EBER)。
B 型肝炎病毒(HBV)、C 型肝炎病毒(HCV)	肝細胞癌	B 型肝炎病毒蛋白(HBcAg)
人類 T 淋巴細胞病毒 1 (HTLV-1)	成人 T 細胞白血病	Tax

(0315) 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3B10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼衍生自表1所列病毒蛋白之致癌病毒蛋白質抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與佐劑共同投予。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與樹突細胞共同投予。

【0316】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼新生抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。新生抗原為存在於癌細胞表面上之胜肽，其具有對癌性組織而言新穎的胺基酸序列。亦即，新生抗原之胺基酸序列不存在於生殖系(野生型)人類基因體中。新生抗原係由在癌症發展期間或之後的基因體突變所創建，且以此方式，對單獨患者具有特異性。

【0317】 深度定序技術可用以確定存在於單獨腫瘤外顯體內的突變以預測新生抗原。此係藉由確定可被T細胞辨識的新生抗原而完成。舉例而言，在一些實施例中，分析腫瘤材料的非同義體細胞突變。RNA定序數據係用於聚焦在所表現基因的突變。含有任何確定之非同義突變的胜肽延伸物係以電腦模擬產生，且保持未過濾、使用預測演算法過濾，或用於在由患者癌性組織產生的質譜資料中確定MHC相關新生抗原。可將突變對所得胜肽-MHC複合物之影響的建模用作額外的過濾器，以確定特別有前景的新生抗原。所得表位集亦可用於藉由基於MHC多聚體篩選而確定生理上發生的新生抗原特異性T細胞反應。參見例如，*Science*，2015年4月3日：第348卷，第6230期，第69-74頁。然而，其他技術，包括外顯體分析及蛋白質體分析，亦可分別用於確定對應於新生抗原的新穎基因體序列或新穎胜肽序列。使用轉錄體、外顯體及蛋白質體分析從單獨癌症確定新生抗原的非限制性實例係描述於，例如，Haen等人，Towards new horizons Characterization, classification and implications of the tumor antigenic repertoire，*Nature Reviews-Clinical Oncology*，2020，第17卷，595-610中。

【0318】 因此，在一些實施例中，本揭示內容提供一種用於治療受試者之癌症的方法，其係藉由首先確定受試者之癌症的新生抗原，其次向受試者投予一治療上有效量之組成物，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片

段與(ii)編碼所確定之新生抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。

【0319】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼衍生自癌症生殖系基因之抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。癌症生殖系抗原為一類免疫原性腫瘤抗原，其由在睪丸及/或卵巢及人類癌症之配子形成細胞(gametogenic cell)中表現的基因所編碼。癌症生殖系抗原之實例包括(但不限於)衍生自滑膜肉瘤X-2 (SSX-2)、紐約食道鱗狀細胞癌-1 (NY-ESO-1)、黑色素瘤相關抗原1 (MAGA1)及黑色素瘤相關抗原3 (MAGA3)的抗原，其各自在不同的人類癌症(諸如黑色素瘤及肺癌)中過度表現。

【0320】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼衍生自SSX-2、NY-ESO-1、MAGA1或MAGA3蛋白之抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，癌症為黑色素瘤。在一些實施例中，癌症為肺癌。

【0321】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼腫瘤相關抗原(TAA)之治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與佐劑共同投予。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與樹突細胞共同投予。

【0322】 腫瘤相關抗原為衍生自野生型蛋白質序列或由腫瘤細胞合成之醣蛋白的胜肽。TAA蛋白可存在於腫瘤細胞之任何次細胞隔室中；例如，其等可為膜結合的、細胞質的、核定位的，或甚至由腫瘤細胞分泌的。TAA主要由

基因擴增或轉譯後修飾生成，其導致潛在的蛋白質在癌細胞中相對於非癌性細胞的差異性表現，並允許藉由特定紅細胞或免疫球蛋白優先辨識腫瘤細胞。已確定之腫瘤相關抗原的非限制性實例呈現於表2-3中。

(0323) 表2. 腫瘤相關抗原(CAA)及相關癌症之實例。

腫瘤相關抗原	癌症
甲型胎兒蛋白(AFP)	生殖細胞腫瘤 肝細胞癌
癌胚抗原(CEA)	腸癌
CA-125	卵巢癌
MUC-1	乳腺癌
上皮腫瘤抗原(ETA)	乳腺癌
酪胺酸酶	惡性黑色素瘤

(0324) 表3. 腫瘤相關抗原(CAA)及相關參考資料之實例，就確定參考腫瘤標記物之目的，其全部皆須引用併入本文。

腫瘤抗原	示例參考資料
5- α 還原酶	Delos等人，(1998) <i>Int. J. Cancer</i> , '15: 6 840-846
α -胎兒蛋白	Bsteban等人，(1996) <i>Tumor Biol.</i> , 17(5): 299-305
AM-1	Harada等人，(1996) <i>Tohoku J Exp Med.</i> , 180(3): 273-288
APC	Dihlmann等人，(1997) <i>Oncol. Res.</i> , 9(3) 119-127
APRIL	Sordani等人，(1998) <i>Exp Med.</i> , 188(6): 1185-1190
BAGE	Boel等人，(1995) <i>Immunity</i> , 2: 167-175.
β -鏈蛋白	Hugh等人，(1999) <i>Int Cancer</i> , 82(4): 504-11
Bcl2	Koty等人，(1999) <i>Lung Cancer</i> , 23(2): 115-127
bcr-abl (b3a2)	Verfaillie等人，(1996) <i>Blood</i> , 87(11): 4770-4779

第 91 頁，共 157 頁(發明說明書)

KCP-069056

腫瘤抗原	示例參考資料
CA-125	Bast等人，(1998) <i>Int. Biol. Markers</i> , 13(4): 179-187
CASP-8/FLICE	Mandruzzato等人，(1997) <i>J Exp. Med.</i> , 186(5): 785-793.
組織蛋白酶	Thomssen等人，(1995) <i>Clin. Cancer Res.</i> , 1 (7): 741-746
CD19	Scheuermann 等人，(1995) <i>Leuk. Lymphoma</i> , 18(5-6): 385-397
CD20	Knox等人，(1996) <i>Clin. Cancer Res.</i> , 2(3): 457-470
CD21, CD23	Shubinsky等人，(1997) <i>Leuk. Lymphoma</i> , 25(5-6): 521-530
CD22, CD38	French等人，(1995) <i>Br. J. Cancer</i> , 71 (5): 986-994
CD33	Nakase等人，(1996) <i>Am. J. Clin. Pathol.</i> , 105(6): 761-768
CD35	Yamakawa等人， <i>Cancer</i> , 73(11): 2808-2817
CD44	Naot等人，(1997) <i>Adv. Cancer Res.</i> , 71: 241-319
CD45	Buzzi等人，(1992) <i>Cancer Res.</i> , 52(14): 4027-4035
CD46	Yamakawa等人，(1994) <i>Cancer</i> , 73(11): 2808-2817
CD5	Stein等人，(1991) <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 85(3): 418-423
CD52	Ginaldi等人，(1998) <i>Leuk. Res.</i> , 22(2): 185-191
CD55	Spendlove等人，(1999) <i>Cancer Res.</i> , 59: 2282-2286.
CD59 (791Tgp72)	Jarvis等人，(1997) <i>Int. J. Cancer</i> , 1049-1055.
CDC27	Wang等人，(1999) <i>Science</i> , 284(5418): 1351-1354
CDK4	Wolfel等人，(1995) <i>Science</i> , 269(5228): 1281-1284
CEA	Kas等人，(1999) <i>Cancer Res.</i> , 59(3): 676-683
c-myc	Watson等人，(1991) <i>Cancer Res.</i> , 51 (15): 3996-4000
Cox-2	Tsujii等人，(1998) <i>Cell</i> , 93: 705-716
DCC	Gotley等人，(1996) <i>Oncogene</i> , 13(4): 787-795
DcR3	Pitti等人，(1998) <i>Nature</i> , 396: 699-703

腫瘤抗原	示例參考資料
E6/E7	Steller等人，(1996) <i>Cancer Res.</i> , 56(21): 5087-5091
EGFR	Yang等人，(1999) <i>Cancer Res.</i> , 59(6): 1236-1243.
EMBP	Shiina等人，(1996) <i>Prostate</i> , 29(3): 169-176.
Ena78	Arenberg等人，(1998) 102: 465-472.
FGF8b及FGF8a	Dorkin等人，(1999) <i>Oncogene</i> , 18(17): 2755-2761
FLK-1/KDR	Annie及Fong (1999) <i>Cancer Res.</i> , 59: 99-106
葉酸受體	Dixon等人，(1992) <i>J. Biol. Chem.</i> , 267(33): 24140-72414
G250	Divgi等人，(1998) <i>Clin. Cancer Res.</i> , 4(11): 2729-2739
GAGE家族	De Backer等人，(1999) <i>Cancer Res.</i> , 59(13): 3157-3165
胃泌素17	Watson等人，(1995) <i>Int. J. Cancer</i> , 61 (2): 233-240
胃泌素釋放激素 (鈴蟾素 (bombesin))	Wang等人，(1996) <i>Int. J. Cancer</i> , 68(4): 528-534
GD2/GD3/GM2	Wiesner及Sweeley (1995) <i>Int. J. Cancer</i> , 60(3): 294-299
GnRH	Bahk等人，(1998) <i>Urol. Res.</i> , 26(4): 259-264
GnTV	Hengstler等人，(1998) <i>Recent Results Cancer Res.</i> 154: 47-85
gp100/Pmel17	Wagner等人，(1997) <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> , 44(4): 239-247
gp-100-in4	Kirkin等人，(1998) <i>APMIS</i> , 106(7): 665-679
gpis	Maeurer等人，(1996) <i>Melanoma Res.</i> , 6(1): 11-24
gp75/TRP-1	Lewis等人，(1995) <i>Semin. Cancer Biol.</i> , 6(6): 321-327
hCG	Hoermann等人，(1992) <i>Cancer Res.</i> , 52(6): 1520-1524
肝素酶	Vlodavsky等人，(1999) <i>Nat. Med.</i> , 5(7): 793-802
Her2/neu Her3	Lewis等人，(1995) <i>Semin Cancer Biol.</i> , 6(6): 321-327

腫瘤抗原	示例參考資料
HMTV	Kahl等人，(1991) <i>Br J Cancer</i> , 63(4): 534-540
Hsp70	Jaattela等人，(1998) <i>EMBO J.</i> , 17(21): 6124-6134
hTERT (端粒酶)	Vonderheide等人，(1999) <i>Immunity</i> . 10: 673-679. 1999.
IGFR1	Ellis等人，(1998) <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> , 52: 175-184
IL-13R	Murata 等人，(1997) <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 238(1): 90-94
iNOS	Klotz等人，(1998) <i>Cancer</i> , 82(10): 1897-1903
Ki 67	Gerdes等人，(1983) <i>Int. J. Cancer</i> , 31: 13-20
KIAA0205	Gueguen等人，(1998) <i>J. Immunol.</i> , 160(12): 6188-6194
K-ras, H-ras, N-ras	Abrams等人，(1996) <i>Semin. Oncol.</i> , 23(1): 118-134
KSA (CO17-1A)	Zhang等人，(1998) <i>Clin. Cancer Res.</i> , 4(2): 295-302
LDLR-FUT	Caruso等人，(1998) <i>Oncol. Rep.</i> , 5(4): 927-930
MAGE家族 (MAGE1、MAGE3 等)	Marchand等人，(1999) <i>Int. J. Cancer</i> , 80(2): 219-230
乳腺珠蛋白 (Mammaglobin)	Watson等人，(1999) <i>Cancer Res.</i> , 59: 13 3028-3031
MAP 17	Kocher等人，(1996) <i>Am. J. Pathol.</i> , 149(2): 493-500
Melan-A/MART-1	Lewis及Houghton (1995) <i>Semin. Cancer Biol.</i> , 6(6): 321-327
間皮素	Chang等人，(1996) <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 93(1): 136-140
MIC A/B	Groh等人，(1998) <i>Science</i> , 279: 1737-1740
MT-MMP，諸如 MMP2、MMP3、 MMP7、MMP9	Sato及Seiki (1996) <i>J. Biochem. (Tokyo)</i> , 119(2): 209-215

腫瘤抗原	示例參考資料
Moxl	Candia等人，(1992) <i>Development</i> , 116(4): 1123-1136
黏蛋白，諸如 MUC-1、MUC-2、 MUC-3及MUC-4	Lewis及Houghton (1995) <i>Semin. Cancer Biol.</i> , 6(6): 321-327
MUM-1	Kirkin等人，(1998) <i>APMIS</i> , 106(T): 665-679
NY-ESO-1	Jager等人，(1998) <i>J. Exp. Med.</i> 187: 265-270
骨結合素	Graham等人，(1997) <i>Eur. J. Cancer.</i> 33(10): 1654-1660
第15頁	Yoshida等人，(1995) <i>Cancer Res.</i> 55(13): 2756-2760
P170/MDR1	Trock等人，(1997) <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> , 89(13): 917-931
第53頁	Roth等人，(1996) <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> , 93(10): 4781-4786.
p97/黑素轉鐵蛋白 (melanotransferrin)	Furukawa等人，(1989) <i>J. Exp. Med.</i> , 169(2): 585-590
PAI-1	Grondahl-Hansen 等人，(1993) <i>Cancer Res.</i> 53(11): 2513-2521
PDGF	Vassbotn等人，(1993) <i>Mol. Cell Biol.</i> , 13(7): 4066-4076
血纖蛋白酶原 (uPA)	Naitoh等人，(1995) <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> , 86(1): 48-56
PRAME	Kirkin等人，(1998) <i>APIS</i> , 106(7):665-679
普羅西因(Probasin)	Matuo等人，(1985) <i>Biochem, Biophys. Res. Commun.</i> ,130(1): 293-300
波貞尼珀廷 (Progenipointin)	Sanda等人，(1999) <i>Urology</i> , 53(2): 260-266.
PSA	Kawakami等人，(1997) <i>Cancer Res.</i> , 57(12): 2321-2324
PSM	Gaugler等人，(1996) <i>Immunogenetics</i> , 44(5): 323-330

腫瘤抗原	示例參考資料
RAGE-1	Dosaka-Akita等人，(1997) <i>Cancer</i> , 79(7): 1329-1337
Rb	Sono等人，(1996) <i>Cancer</i> , 77(8) 1501-1509.
RCAS1	Kikuchi等人，(1999) <i>Int. J. Cancer</i> , 81 (3): 459-466
SART-1	Gure等人，(1997) <i>Int. J. Cancer</i> , 72(6): 965-971
SSX基因	Bromberg等人，(1999) <i>Cell</i> , 98(3): 295-303
家族	Sandmaier等人，(1999) <i>J. Immunother.</i> , 22(1): 54-66
STAT3 (黏蛋白相關)	Kuroki等人，(1990) <i>Cancer Res.</i> , 50(16): 4872-4879
TAG-72	Imanishi等人，(1989) <i>Br. J. Cancer</i> , 59(5): 761-765
TGF-ct	Picon等人，(1998) <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 7(6): 497-504
TGF- β	Bao等人，(1996) <i>Nature Medicine</i> . 2(12), 1322-1328
胸腺素 β 15	Moradi等人，(1993) <i>Cancer</i> , 72(8): 2433-2440
IFN-ct	Maulard等人，(1994) <i>Cancer</i> , 73(2): 394-398
TPA	Nishida等人，(1984) <i>Cancer Res</i> 44(8): 3324-9
TPI	Parkhurst等人，(1998) <i>Cancer Res.</i> 58(21) 4895-4901
TRP-2	Kirkin等人，(1998) <i>APMIS</i> , 106(7): 665-679
酪胺酸酶	Hyodo等人，(1998) <i>Eur. J. Cancer</i> , 34(13): 2041-2045
VEGF	Sanchez等人，(1999) <i>Science</i> , 283(5409): 1914-1919
ZAG	Sanda等人，(1999) <i>Urology</i> , 53(2): 260-266
p16INK4	Kawakami等人，(1997) <i>Cancer Res.</i> , 57(12): 2321-2324
穀胱甘肽S-轉移酶	Gaugler等人，(1996) <i>Immunogenetics</i> , 44(5): 323-330

【0325】 例示性TAA包括，例如，膜結合之補體調節糖蛋白：CD46、CD55

第 96 頁，共 157 頁(發明說明書)

及CD59，已發現其等在體內與體外的大多數腫瘤細胞上表現。人類黏蛋白，例如MUC1，為已知之腫瘤標記物，如同gp100、酪胺酸酶及MAGE，存在於黑色素瘤中，參見表2-3。野生型威爾姆氏腫瘤基因WT1不僅在大多數急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病及慢性骨髓性白血病中高度表現，在多種實體瘤(包括肺癌)中亦高度表現。

【0326】 急性淋巴球性白血病已由TAA HLA-Dr、CD1、CD2、CD5、CD7、CD19及CD20確認。急性骨髓性白血病已由TAA HLA-Dr、CD7、CD13、CD14、CD15、CD33及CD34確認。乳腺癌已由標記物EGFR、HER2、MUC1、Tag-72確認。多種上皮癌(carcinoma)已由標記物MUC1、TAG-72及CEA確認。慢性淋巴球性白血病已由標記物CD3、CD19、CD20、CD21、CD25及HLA-DR確認。毛細胞白血病已由標記物CD19、CD20、CD21、CD25確認。何杰金氏病已由Leu-M1標記物確認。各種黑色素瘤已由HMB 45標記物確認。非何杰金氏淋巴瘤已由CD20、CD19及Ia標記物確認。且各種前列腺癌已由PSMA及SE10標記物確認。

【0327】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼衍生自表2-3所列蛋白質之腫瘤相關抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與佐劑共同投予。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與樹突細胞共同投予。

【0328】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼衍生自表2所列蛋白質之個別腫瘤相關抗原的治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表2中之個別腫瘤相關抗原相關的癌症。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與佐

劑共同投予。在一些實施例中，治療上有效量之組成物與樹突細胞共同投予。

【0329】 在一些實施例中，腫瘤抗原為致癌性蛋白抗原、新生抗原或衍生自癌症生殖系基因之抗原。

【0330】 在一些實施例中，致癌性蛋白抗原為葉酸受體、HER2、乳頭狀瘤病毒致癌蛋白E6及乳頭狀瘤病毒致癌蛋白E7癌胚抗原(CEA)、黏蛋白1、EGFR、T細胞識別之鱗狀細胞癌抗原3 (ART3)、 β -人類絨毛膜促性腺激素(β -hCG)、威爾姆氏腫瘤抗原1 (WT1)、生存素、MAGE3、p53、環狀指樣蛋白43及外粒線體膜移位酶34 (TOMM34)、前列腺特異性抗原(PSA)-TRICOM或KRAS。

【0331】 在一些實施例中，腫瘤相關抗原(TAA)為5- α 還原酶、a-胎兒蛋白、AM-1、APC、APRIL、BAGE、 β -鏈蛋白、Bcl2、bcr-abl (b3a2)、CA-125、CASP-8/FLICE、組織蛋白酶、CD19、CD20、CD21、CD23、CD22、CD38、CD33、CD35、CD44、CD45、CD46、CD5、CD52、CD55、CD59 (791Tgp72)、CDC27、CDK4、CEA、c-myc、Cox-2、DCC、DcR3、E6/E7、EGFR、EMBP、Ena78、FGF8b及FGF8a、FLK-1/KDR、葉酸受體、G250、GAGE家族、胃泌素17、胃泌素釋放激素(鈴蟾素(bombesin))、GD2/GD3/GM2、GnRH、GnTV、gp100/Pmel17、gp-100-in4、gpis、gp75/TRP-1、hCG、肝素酶、Her2/neu Her3、HMTV、Hsp70、hTERT (端粒酶)、IGFR1、IL-13R、iNOS、Ki 67、KIAA0205、K-ras、H-ras、N-ras、KSA (CO17-1A)、LDLR-FUT、MAGE家族(MAGE1、MAGE3、etc.)、乳腺珠蛋白(Mammaglobin)、MAP 17、Melan-A/MART-1、間皮素、MIC A/B、MT-MMPs，諸如MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、Mox1、黏蛋白，諸如MUC-1、MUC-2、MUC-3及MUC-4、MUM-1、NY-ESO-1、骨結合素、p15、P170/MDR1、p53、p97/黑素轉鐵蛋白(melanotransferrin)、PAI-1、PDGF、血纖蛋白酶原(uPA)、PRAME、普羅西因(Probasin)、波貞尼珀廷(Progenipointin)、PSA、PSM、RAGE-1、Rb、RCAS1、SART-1、SSX基因家族、STAT3 (黏蛋白相關)、TAG-72、TGF-ct、

TGF- β 、胸腺素 β 15、IFN- γ 、TPA、TPI、TRP-2、酪胺酸酶、VEGF、ZAG、p16INK4
或穀胱甘肽S-轉移酶

【0332】 在一些實施例中，新生抗原為BRCA1、BRCA2、BRAF、KRAS、EGFR、IDH1、PIK3CA、ROS1、HLA、JAK1、JAK2、PARK2、ATM、p53、TP53、erbb2交互作用蛋白(ERBB2IP)、 β -2-微球蛋白(β 2m)、週期蛋白依賴性激酶抑制劑2A (CDKN2A)、交替讀框蛋白(ARF)或週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)。

【0333】 在一些實施例中，癌症生殖系基因為MAGEA1、MAGEA2、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA8、MAGEA9、MAGEA10、MAGEA11、MAGEA12、BAGE、BAGE2、BAGE3、BAGE4、BAGE5、MAGEB1、MAGEB2、MAGEB5、MAGEB6、MAGEB3、MAGEB4、GAGE1、GAGE2A、GAGE3、GAGE4、GAGE5、GAGE6、GAGE7、GAGE8、SSX1、SSX2、SSX2b、SSX3、SSX4、CTAG1B、LAGE-1b、CTAG2、MAGEC1、MAGEC3、SYCP1、BRDT、MAGEC2、SPANXA1、SPANXB1、SPANXC、SPANXD、SPANXN1、SPANXN2、SPANXN3、SPANXN4、SPANXN5、XAGE1D、XAGE1C、XAGE1B、XAGE1、XAGE2、XAGE3、XAGE-3b、XAGE-4/RP11-167P23.2、XAGE5、DDX43、SAGE1、ADAM2、PAGE5、CT16.2、PAGE1、PAGE2、PAGE2B、PAGE3、PAGE4、LIPI、VENTXP1、IL13RA2、TSP50、CTAGE1、CTAGE-2、CTAGE5、SPA17、ACRBP、CSAG1、CSAG2、DSCR8、MMA1b、DDX53、CTCFL、LUZP4、CASC5、TFDP3、JARID1B、LDHC、MORC1、DKKL1、SPO11、CRISP2、FMR1NB、FTHL17、NXF2、TAF7L、TDRD1、TDRD6、TDRD4、TEX15、FATE1、TPTE、CT45A1、CT45A2、CT45A3、CT45A4、CT45A5、CT45A6、HORMAD1、HORMAD2、CT47A1、CT47A2、CT47A3、CT47A4、CT47A5、CT47A6、CT47A7、CT47A8、CT47A9、CT47A10、CT47A11、CT47B1、SLCO6A1、TAG、LEMD1、HSPB9、CCDC110、ZNF165、SPACA3、CXorf48、THEG、ACTL8、NLRP4、

COX6B2、LOC348120、CCDC33、LOC196993、PASD1、LOC647107、TULP2、CT66/AA884595、PRSS54、RBM46、CT69/BC040308、CT70/BI818097、SPINLW1、TSSK6、ADAM29、CCDC36、LOC440934、SYCE1、CPXCR1、TSPY3、TSGA10、HIWI、MIWI、PIWI、PIWIL2、ARMC3、AKAP3、Cxorf61、PBK、C21orf99、OIP5、CEP290、CABYR、SPAG9、MPHOSPH1、ROPN1、PLAC1、CALR3、PRM1、PRM2、CAGE1、TTK、LY6K、IMP-3、AKAP4、DPPA2、KIAA0100、DCAF12、SEMG1、POTED、POTEE、POTEA、POTEG、POTEB、POTEC、POTEH、GOLGAGL2 FA、CDCA1、PEPP2、OTOA、CCDC62、GPATCH2、CEP55、FAM46D、TEX14、CTNNA2、FAM133A、LOC130576、ANKRD45、ELOVL4、IGSF11、TMEFF1、TMEFF2、ARX、SPEF2、GPAT2、TMEM108、NOL4、PTPN20A、SPAG4、MAEL、RQCD1、PRAME、TEX101、SPATA19、ODF1、ODF2、ODF3、ODF4、ATAD2、ZNF645、MCAK、SPAG1、SPAG6、SPAG8、SPAG17、FBXO39、RGS22、週期蛋白A1、C15orf60、CCDC83、TEKT5、NR6A1、TMPRSS12、TPPP2、PRSS55、DMRT1、EDAG、NDR、DNAJB8、CSAG3B、CTAG1A、GAGE12B、GAGE12C、GAGE12D、GAGE12E、GAGE12F、GAGE12G、GAGE12H、GAGE12I、GAGE12J、GAGE13、LOC728137、MAGEA2B、MAGEA9B/LOC728269、NXF2B、SPANXA2、SPANXB2、SPANXE、SSX4B、SSX5、SSX6、SSX7、SSX9、TSPY1D、TSPY1E、TSPY1F、TSPY1G、TSPY1H、TSPY1I、TSPY2或XAGE1E。

【0334】 CD28為共刺激分子子家族成員之一，其特徵為細胞外可變類免疫球蛋白結構域。人類CD28由四個外顯子組成，其編碼220個胺基酸之蛋白質，該蛋白質在細胞表面上表現為44 kDa之醣基化、雙硫鍵連接的二聚體。CD28家族之成員共享多個共同特徵，諸如例如，附接至含有關鍵傳訊模體之單一跨膜結構域及細胞質結構域的配對V-set免疫球蛋白超家族(IgSF)結構域。(Esensten等

人，*Immunity Review* (2016))。報導CD28通過與傳訊模體的交互作用來調節T細胞活化。舉例而言，CD28之酪胺酸磷酸化在早期傳訊事件中扮演一角色，其表徵CD28共刺激及後續的T細胞活化調節。因此，在一些實施例中，用於治療本文提供之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼具有附接至單一跨膜結構域及細胞質結構域之配對V-set免疫球蛋白超家族(IgSF)結構域之共刺激分子之傳訊模體的多核苷酸之間形成的複合物。

促炎性細胞介素

【0335】 促炎性細胞介素透過直接抗增生或前驅活性來限制腫瘤細胞生長，或藉由刺激免疫細胞對抗腫瘤細胞的細胞毒性活性間接地限制腫瘤細胞的生長。促炎性細胞介素係選自Th1細胞、CD4+細胞、巨噬細胞及樹突細胞。其特徵為產生數種介白素(IL)諸如IL-1、IL-2、IL-12、IL-17、IL-18、IFN- γ 及TNF- α 。關鍵促炎性細胞介素為IL-1、IL-6及TNF- α 。彼等細胞介素經由第I型細胞介素受體(CCR1)傳訊，其等在結構上與其他細胞介素受體類型不同。其等對於協調細胞介導之免疫反應至關重要，並在調控免疫系統方面發揮關鍵角色。促炎性細胞介素通常調節免疫細胞在感染部位的生長、細胞活化、分化及歸巢(homing)，目的在於控制及根除細胞內病原體，包括病毒。

【0336】 IL-1細分為IL-1 α 及IL-1 β 。IL-1 β 為有效的促炎性細胞介素，主要由淋巴球、巨噬細胞及單核球誘導以響應微生物分子。在病毒感染後，樣式辨識受體(PPR)及類鐸受體(TLR)被表現，進而導致IL-1 β 表現增加。IL-1 β 刺激CD4+細胞，並將其等分化為Th17細胞。除了IL-1家族之刺激作用外，亦有可抑制或阻止IL-1細胞介素表現的成員(IL-1RA及IL-1R2)。IL-1RA由嗜中性球、巨噬細胞、單核球及肝細胞分泌，其旨在減少發炎。然而，IL-RA之表現需要高達1,000倍的表現，以有效抑制或阻止IL-1 β 的表現。

【0337】 IL-2獲准用於治療晚期腎細胞癌(RCC)及轉移性黑色素瘤，且

IFN- α 獲准用於治療毛細胞白血病、濾泡型非何杰金氏淋巴瘤、黑色素瘤及AIDS相關卡波西氏肉瘤(Berraondo等人, Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*, 2019, 120, 6-15 ; Fyfe等人, Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, 688-696 ; Atkins等人, High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 2105-2116 ; Golomb等人, α -2 interferon therapy of hairy-cell leukemia: a multicenter study of 64 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4, 900-905 ; Solal-Celigny等人, Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *New Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1608-1614 ; Kirkwood等人, Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 7-17 ; Groopman等人, Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 671-676)。

【0338】 IL-6為一種多效性細胞介素，其不僅影響免疫系統，且在其他生物系統及許多生理事件中亦發揮作用，諸如調節細胞生長以及基因活化、增生、存活及分化。IL-6由多種細胞類型產生，包括單核球、纖維母細胞及內皮細胞。在刺激後，IL-6由許多其他細胞類型分泌，包括巨噬細胞、T細胞、B細胞、肥大細胞、神經膠質細胞、嗜酸性白血球、角質細胞及顆粒球。IL-6刺激數種白血球類型及肝臟急性期蛋白質的產生。特別重要的是，誘導B細胞分化為抗體形成細胞(漿細胞)。IL-6與其受體之結合會啟動細胞事件，包括JAK (Janus Kinase)激酶的活化及Ras介導之傳訊的活化。

【0339】 如同其他Th1促炎性細胞介素，TNF- α 具有重要角色，包含局部及循環中之炎性反應。TNF- α 觸發血管內皮細胞的表現，以及增加刺激免疫細胞浸潤的白血球黏附分子。其藉由增強淋巴球在感染部位的浸潤而在抵抗病毒感染的早期反應中具有重要角色

【0340】 因此，在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括人源化3E10抗體或其抗原結合片段與編碼促炎性細胞介素之多核苷酸。

【0341】 在一些實施例中，本發明提供用於治療癌症之組成物及方法，其係藉由向有需求之受試者投予此類組成物，包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼促炎性細胞介素之治療性多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療性多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0342】 在一些實施例中，細胞介素為IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IFN- γ 、IL-18、IL-15、IL-2、TNF- α 、IL-10、TGF-b、CSF-1、CCL2、CCL3、CCL5或VEGF。

基因調節多核苷酸

【0343】 在一些實施例中，如本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係用於遞送基因調節多核苷酸，其藉由例如靶向基因或其轉錄本而降低或靜默可促進癌症生長及/或進展之基因產物的表現。基因調節多核苷酸之非限制性實例包括siRNA、miRNA、saRNA、安塔夠妙(antagomir)、反義寡核苷酸及圈套寡核苷酸(decoy oligonucleotide)。在一些實施例中，基因調節多核苷酸為非複製性經修飾或未經修飾mRNA。在一些實施例中，基因調節多核苷酸為自擴增mRNA。在一些實施例中，基因調節多核苷酸為編碼蛋白質或胜肽之質體。在一些實施例中，基因調節多核苷酸為表現調節多核苷酸。針對已研究治療能力之

各種基因調節多核苷酸類型的回顧，參見例如，Roberts TC, Langer R, Wood MJA, “Advances in oligonucleotide drug delivery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, 19(10):673-94 (2020)，其內容通過引用併入本文。

【0344】 因此，在一態樣中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i) 人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)基因調節多核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，治療性多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，基因調節多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，基因調節多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

siRNA

【0345】 本發明係有關用於治療癌症之組成物及方法，且包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii) siRNA之間形成的複合物，如本文所述。短小干擾RNA (siRNA)，亦稱為短干擾RNA或靜默RNA，為一類雙股RNA非編碼RNA分子，典型上長度為20-27鹼基對，且在RNA干擾(RNAi)路徑中操作。基因調節核酸藥物(諸如siRNA)可調節轉錄後基因表現，並靜默標靶基因，其進一步調節涉及癌症進展的細胞內傳訊路徑(Zhou等人，*Delivery of nucleic acid therapeutics for cancer immunotherapy, Medicine in Drug Discovery*，2020年3月24日；Dahlman等人，*In vivo endothelial siRNA delivery using polymeric nanoparticles with low molecular weight, Nature Nanotechnol.* 2014;9(8):648-655)。在一些實施例中，siRNA係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，siRNA係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0346】 因此，siRNA可藉由調節轉譯後基因表現及/或靜默對應基因而用

於調控免疫查核點分子(諸如本文所述該等)的表現。同樣地，siRNA可藉由調節免疫查核點分子之促效劑或抑制劑的表現而用於間接調節免疫查核點分子的活性。因此，在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向編碼免疫查核點分子之基因之mRNA轉錄本的siRNA之間形成的複合物，如本文所述。

【0347】 PD-1及其特定同源物(諸如例如，PD-L1)抑制T細胞反應，尤其是在腫瘤微環境中。因此，PD-1及/或PD-L1之抑制劑可改進T細胞在攻擊及殺死腫瘤細胞的功效。PD-1及/或PD-L1活性之抑制可例如藉由抑制PD-1及/或PD-L1在細胞中地產而生達成。因此，在一些實施例中，本文提供之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向PD-1或PD-L1之mRNA轉錄本的siRNA之間形成的複合物。

【0348】 已知細胞毒性T淋巴球相關抗原4 (CTLA-4)活性之抑制會導致T細胞的快速浸潤。因此，CTLA-4之抑制劑可導致促進T細胞反應。因此，在一些實施例中，用於治療本文提供之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向CTLA-4之mRNA轉錄本的siRNA之間形成的複合物。

【0349】 同樣地，siRNA可用於靜默調節腫瘤生長或血管生成的基因。舉例而言，siRNA已用於靶向血管內皮生長因子(VEGF)及致動蛋白紡錘體蛋白(KSP)(針對實體瘤，例如，結腸癌肝轉移)。可使用siRNA靜默的其他基因標靶包括(但不限於)編碼蛋白質激酶N3 (PKN3)(例如，針對轉移性胰腺癌)、核糖核苷酸還原酶M2之次單元(RRM2)(例如，針對實體瘤)、Myc致癌蛋白(例如，針對肝細胞癌)、肝配蛋白(ephra) A型受體2 (EphA2)(例如，針對晚期癌症)及KRAS G12D突變(例如，針對晚期胰腺癌)的基因。參見例如，*International Journal of Nanomedicine* 2019:14 3111–3128。因此，在一些實施例中，用於治療本文提供之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向針對

VEGF、KSP、PKN3、RRM2、EphA2、HERBB2/HER2、SOCS1、PLK1或KRAS之mRNA轉錄本的siRNA之間形成的複合物。

(0350) 可用於本文所述方法及組成物之siRNA的其他實例包括(但不限於)靶向編碼CD25 (IL-2受體)之基因之mRNA轉錄本的siRNA以下調CD8+ T細胞中的IL-2傳訊。

(0351) siRNA之其他非限制性實例及所研究之相關癌症類型係提供於下表4中(參見例如, *Int. J. Mol. Sci.* 22, (2021) 3295) :

(0352) 表4. 示例siRNA及相關癌症類型。

藥物/治療劑	標靶	癌症
KRAS G12D siRNA	KRASG12D	胰腺癌
靶向EphA2之DOPC包封的siRNA	EphA2	實體瘤
APN401	CIB1B	腦癌、黑色素瘤、胰腺癌、腎細胞癌
蛋白酶體 siRNA 及腫瘤抗原 RNA 轉染的樹突細胞	ILMOP2、ILMOP1、MO3CL1	黑色素瘤
TKM-080301	PLK1	伴隨肝轉移之癌症、肝癌、肝細胞癌、腎上腺皮質癌
Atu027	PKN3	實體瘤、胰腺癌
DCR-MYC	MYC	實體瘤、肝細胞癌
CALAA-01	核糖核苷酸還原酶2之M2次單位	實體瘤
siG12D LODIER	KRASG12D	胰腺癌
ARO-1002	1002A	明亮細胞腎細胞癌
攜帶 siRNA 之 SV40 載體	未知	慢性髓樣白血病

第 106 頁，共 157 頁(發明說明書)

【0353】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表4所列之siRNA之間形成的複合物，如本文所述。

【0354】 在一些實施例中，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表4所列之個別siRNA之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表4中之個別siRNA相關的癌症。

【0355】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向表4中所列基因之轉錄本的siRNA之間形成的複合物，如本文所述。

【0356】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向表4中所列之個別基因之轉錄本的siRNA之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表4中之個別基因相關的癌症。

miRNA

【0357】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii) miRNA之間形成的複合物，如本文所述。MicroRNA (miRNA)為一類非編碼RNA，其在調節基因表現中扮演重要角色。miRNA為長度約18-24 nt的內源性小型非編碼RNA，其可藉由類似於siRNA的機轉調節標靶基因表現(Zhou等人，Delivery of nucleic acid therapeutics for

cancer immunotherapy, *Medicine in Drug Discovery*, 2020年3月24; Xiao等人, MicroRNA control in the immune system; basic principles, *Cell*, 2009; 136(1):26-36)。miRNA遞送的一個主要挑戰為將其等有效地遞送至具有深層組織穿透力的腫瘤組織中。此外，腫瘤微環境之複雜性亦防止miRNA有效從細胞內遞送至標靶腫瘤細胞中(Rupaimoole等人, MiRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment. *Cancer Discov.* 2016;6(3):235–46)。在一些實施例中，miRNA係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，miRNA係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0358】 然而，有利的是，miRNA的表現對不同的腫瘤具有特異性，且miRNA涉及免疫反應的早期調節。治療癌症之一方法為藉由調控miRNA水平而調控免疫查核點分子(諸如本文所述該等)的表現。調節免疫查核點相關過程之miRNA的實例包括(但不限於) miR-15a、-15b、-16、-195、-424、-497及-503，其等調節PD-L1及CD80的表現。具有腫瘤抑制功能之miRNA的另一實例為miR-28，其藉由結合至其等之個別3' UTR而抑制T細胞中TIM3、BTLA及PD-1的表現。miRNA之又另一實例為miR-138，其抑制效應及調節T細胞兩者表面上PD-1及CTLA-4的表現。miR-34家族(其包括miR-34a、-34b及-34c)抑制PD-L1的表現。

【0359】 已知miR-138-5p之表現會阻礙CRC細胞增生、阻斷其等從細胞循環的G1期轉變為S期、及直接抑制PD-L1表現。

【0360】 其他miRNA諸如，例如，在特定類型癌細胞中過度表現的miR-20b、-21及-130b，可有效藉由表現PTEN而間接減輕腫瘤微環境中的T細胞活化。

【0361】 因此，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)直接或間接調控免疫查核點分子之表現的

miRNA之間形成的複合物，如本文所述。

【0362】 在一些實施例中，miRNA為miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-20b、miR-21、miR-28、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-125b、miR-130b、miR-138、miR-138-5p、miR-155、miR-195、miR-197、miR-200、miR-210、miR-221、miR-222、miR-424、miR-497、miR-503或miR-513。

【0363】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)直接或間接調控免疫查核點分子之表現的miRNA模擬分子之間形成的複合物，如本文所述。miRNAs可為雙股合成RNA，其由於具有相同序列而模擬內源性miRNA。

【0364】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼直接或間接調控免疫查核點分子表現之miRNA的miRNA表現載體之間形成的複合物，如本文所述。

【0365】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向直接或間接調控免疫查核點分子表現之miRNA的LNA修飾之反義寡去氧核糖核苷酸(ASO)之間形成的複合物，如本文所述。LNA為雙環RNA類似物，其藉由導入2'-O、4'-C亞甲基橋聯而具有核糖鎖定於C3'-內構形中。

【0366】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向直接或間接調控免疫查核點分子表現之miRNA的安塔夠妙之間形成的複合物，如本文所述。安塔夠妙可為與標靶之miRNA互補的單股23個核苷酸的RNA分子，其已經以除了2'-O-甲氧基乙基以外的部分硫代磷酸酯骨架修飾。已知此可藉由保護miRNA免於降解而提高其穩定性。

【0367】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括

在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向直接或間接調控免疫查核點分子表現之miRNA的反義寡去氧核糖核苷酸(ASO)之間形成的複合物，如本文所述。

【0368】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)直接或間接調控免疫查核點分子表現之miRNA海綿之間形成的複合物，如本文所述。miRNA海綿可為含有多個串聯結合位點的RNA，用於從表現載體中轉錄感興趣的miRNA。

【0369】 同樣地，調節與腫瘤生長或血管生成相關之蛋白質表現的miRNA亦可藉由與人源化3E10抗體或其抗原結合片段複合而遞送，如本文所述。表5中提供了miRNA及其等相關之癌症的非限制性實例。

【0370】 表5. 經研究用於治療癌症之示例miRNA (參見例如，*Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2019)，第30卷，第2期，第114-127頁)

miRNA	癌症
miR-122	HCV
miR-155	淋巴瘤及白血病
miR-16	間皮瘤
miR-34	腎細胞癌、肢端黑色素瘤、肝細胞癌
MRX34	肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、腎細胞癌
INT-1B3	實體瘤
TargomiRs	惡性胸膜間皮瘤、非小細胞肺癌
Cobomarsen (MRG-106)	皮膚 T 細胞淋巴瘤、大腸直腸癌

【0371】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者授予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表5所列miRNA之間形成的複合物，如本文所述。

【0372】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者授予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表5所列之個別miRNA之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表5中個別miRNA相關的癌症。

saRNA

【0373】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)saRNA之間形成的複合物，如本文所述。小型活化RNA (saRNA)為一類非編碼dsRNA，長度約21 nt，且兩端具有2 nt的懸垂(Zhou等人，*Medicine in Drug Discovery*，2020年3月24日；Kwok等人，*Ther. Deliv.* 2019;10(3):151–64)。儘管其與siRNA享有類似的結構，但其具有相反的基因調控機制。細胞質中之saRNA被特異性地加載至AGO2蛋白，且此RNA-AGO2複合物被運送至細胞核，以誘導標靶的基因啟動子進行基因活化(Li等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103(46): 17337–42)。據報導，細胞核中之saRNA-AGO2複合物募集用於轉錄起始反應所需的蛋白，諸如RNA 解旋酶A、RNA 聚合酶相關蛋白CTR9同源物(CTR9)及RNA 聚合酶II相關因子1同源物(PAF1)(Portnoy等人，*Cell Res.* 2016；26(3): 320–35)。由於saRNA的基因調能力，其顯示出在諸如癌症免疫療法之應用中的潛力。因此，在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)誘導編碼免疫查核點分子之基因活化的saRNA之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，saRNA係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合

片段。在一些實施例中，saRNA係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0374】 在一實施例中，saRNA可上調轉錄因子CCATT/增強子結合蛋白 α (CEBPA)，導致功能性C/EBP蛋白及白蛋白的增加，且在大鼠模型中抑制肝癌生長。表6列出了經研究用於治療癌症之saRNA的其他非限制性實例。

【0375】 表6. 經研究用於治療癌症之saRNA

saRNA	癌症
C/EBP α -saRNA	肝細胞癌、胰腺導管腺癌
dsP21-322	膀胱腫瘤

安塔夠妙

【0376】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物及方法包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)安塔夠妙之間形成的複合物，如本文所述。安塔夠妙為一種小型合成RNA，其與特定miRNA標靶互補，其中在Ago2切割位點處錯配或某種鹼基修飾以抑制Ago2切割。安塔夠妙為螯合的特定內源性microRNA，以競爭細胞內標靶mRNA，誘導miRNA抑制並經由RISC防止mRNA標靶降解。因此，安塔夠妙用於miRNA功能喪失之治療是有利的。在一些實施例中，安塔夠妙係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，安塔夠妙係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0377】 安塔夠妙之實例為抗miR21。研究顯示，通過使用抗miR21而靜默miR21會影響結腸癌細胞的活力、細胞凋亡及細胞週期(Song等人，“The anti-miR21 antagomir, a therapeutic tool for colorectal cancer, has a potential synergistic effect by perturbing an angiogenesis-associated miR30,” *Front. Genet.*, 2014年1月)。

【0378】 安塔夠妙之另一實例為安塔夠妙-221。研究顯示，安塔夠妙-221能藉由抑制miR-221功能而減少細胞增生，miR-221在HCC中扮演重要角色，係因其抑制了腫瘤抑制性標靶蛋白，諸如P27KIP1、P57KIP2、及磷酸酯酶與張力蛋白同源物(PTEN)。同樣地，多項研究顯示，安塔夠妙-21通過靶向PTEN而使AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1 (AKT)及 ERK1/2路徑失活，從而逆轉上皮細胞-間質細胞轉換(EMT)。安塔夠妙-21的此種作用可能用於靶向乳腺癌惡性傾向的因果機制。參見例如，Atri等人AGO-Driven Non-Coding RNAs (2019)。

【0379】 靶向miR-155的安塔夠妙處於第1期(NCT02580552)及第2期臨床試驗(NCT03713320)。miR-155調節血液及淋巴細胞的分化及增殖，且為用於治療某些類型之淋巴瘤及白血病的適用標靶。參見例如，“RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs,” *Cells* 9 (2020), 137。

【0380】 因此，在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向調控腫瘤相關mRNA之轉譯之microRNA的安塔夠妙之間形成的複合物，如本文所述。安塔夠妙之非限制性實例包括安塔夠妙-221、安塔夠妙-21及安塔夠妙-155。

反義寡核苷酸(ASO)

【0381】 在一些實施例中，用於治療本文所述之癌症的組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)反義寡核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。反義寡核苷酸(ASO)為短且合成之化學修飾的核苷酸鏈，其有可能靶向任何感興趣的基因產物。典型上，ASO為與細胞內標靶基因轉錄之傳訊RNA (mRNA)序列互補的單鏈序列(Rinaldi等人，“Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders,” *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(1):9-21；Bennett, Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. *Ann. Rev. Med.* 2019; 70:307-321)。ASO靶向對應的mRNA，以藉由諸如內源性細胞RNase H之

機制而使標靶的複合物降解。在一些實施例中，反義寡核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，反義寡核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0382】 用於癌症療法之ASO的一實例為靶向CD39 mRNA的ASO，以便改進CD8+ T細胞增生，從而改進抗腫瘤免疫反應。Zhou等人，*Medicine in Drug Discovery*, 6:(2020) 100023。

【0383】 表7中提供了ASO及其等相關之癌症的其他非限制性實例。

【0384】 表7. 經研究用於治療癌症之示例ASO (參見例如， *Int. J. Mol. Sci* 22 (2021) 3295)

藥物/治療劑	標靶	癌症
AEG35156	AEG35156	肝細胞癌、胰腺癌、乳腺癌、非小細胞肺癌、白血病、淋巴瘤
阿帕托森 (Apatorsen)(OGX-427)	HSP27	泌尿系統癌、膀胱癌、前列腺癌、泌尿上皮癌、非小細胞肺癌
ARRx (AZD5312)	AR	前列腺癌
AZD4785	KRAS	非小細胞肺癌
AZD8701	FOXP3	晚期癌症
AZD9150	STAT3	膀胱癌、淋巴瘤、惡性腫瘤
BP1001	GRB2	Ph1 陽性白血病、急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病
塞那生(Cenersen)(EL625)	TP53	急性骨髓性白血病、淋巴瘤
CpG 7909 (PF03512676)	TLR9	黑色素瘤、乳腺癌、腎癌、淋巴瘤、非小細胞肺癌、食道癌、前列腺癌
CpG ODN (GNKG168)	TLR9	白血病
CpG 寡核苷酸	TLR9	乳腺癌

第 114 頁，共 157 頁(發明說明書)

藥物/治療劑	標靶	癌症
CpG-ODN	TLR9	膠質母細胞瘤
庫司替森 (Custirsen)(OGX-011)	ApoJ	前列腺癌、乳腺癌、非小細胞肺癌
旦瓦提森 (Danvatirsen)(AZD9150 , ISIS STAT3Rx)	STAT3	晚期癌症
EGFR 反義 DNA	EGFR	頭頸鱗狀細胞癌、胃癌、卵巢癌、前列腺癌
EZN-2968 (RO7070179 , SPC2968)	HIF1A	肝細胞癌、淋巴瘤
G4460	CMYB	白血病、血液惡性腫瘤
IGF-1R/AS ODN 計	IGF1	神經膠質瘤
IGV-001 , 含有以反義寡 核苷酸(IMV-001)處理的 自體 GBM 細胞	IGF1R	膠質母細胞瘤
IMO-2055 (EMD 1201081)	TLR9	腎細胞癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭 頸癌
ION251	IRF4	骨髓瘤
ION537	YAP1	晚期實體瘤
ISIS 183750(ISIS-EIF4ERx, LY2275796)	EIF4E	去勢抗性前列腺癌、非小細胞肺癌、大 腸直腸癌
ISIS 2503	HRAS	大腸直腸癌、胰腺癌
ISIS 5132	CRAF	卵巢癌

藥物/治療劑	標靶	癌症
L-Bcl-2 反義寡核苷酸	BCL2	晚期淋巴惡性腫瘤
LErafAON	CRAF	癌症
盧卡尼克斯(Lucanix)	TGFB2	非小細胞肺癌
LY2181308	BIRC5	非小細胞肺癌
LY900003 (ISIS 3521 , Affinitak)	PKCA	黑色素瘤、肺癌、非小細胞肺癌、乳腺癌
MTL-CEBPA	CEBPA	肝細胞癌
奧利默森 (Oblimersen)(G3139)	BCL2	癌症
OGX-427	HSP27	癌症
PNT2258	BCL2	前列腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤
SPC2996	BCL2	慢性淋巴球性白血病
TGF 2 反義-GMCSF 基因 修飾型自體腫瘤細胞 (TAG)疫苗	TGFB2	晚期癌症
SD-101	TLR9	癌症
曲貝德生 (Trabedersen)(AP 12009 , OT-101)	TGFB2	膠質母細胞瘤、退行性星形細胞瘤、胰腺癌、黑色素瘤、大腸直腸癌
VEGF-反義寡核苷酸	VEGF	間皮瘤

【0385】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者授予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表7所列反義寡核苷酸之間形成的複

合物，如本文所述。

【0386】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)表7所列之個別反義寡核苷酸之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表7所列之個別反義寡核苷酸相關的癌症。

【0387】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向表7所列基因之轉錄本的反義寡核苷酸之間形成的複合物，如本文所述。

【0388】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)靶向表7所列基因之轉錄本的反義寡核苷酸之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表7所列之個別基因相關的癌症。

圈套寡核苷酸

【0389】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)圈套寡核苷酸或編碼圈套寡核苷酸的多核苷酸之間形成的複合物。據報導，順式元件雙股寡核苷酸(稱為圈套寡去氧核苷酸)之轉染為一種強大的工具，為基因療法提供一類新的抗基因策略(Crinelli等人，*Design and characterization of decoy oligonucleotides containing locked nucleic acids. Nucleic Acid Res.* 2002; 30(11): 2435-2443)。一此類實例為STAT3圈套寡核苷酸，其為雙股15個單體的寡核苷酸，其與c-fos啟動子內之訊息傳遞及轉錄啟動蛋白3 (STAT3)反應元件密切對應，具有潛在抗腫瘤活性。STAT3圈套寡核苷酸特異性地結合至活化的STAT3，並阻斷STAT3與各種STAT3反應性啟動子上之

DNA序列的結合，導致抑制STAT3介導之轉錄，並潛在抑制腫瘤細胞增生。STAT3在多種癌症中係組成性地活化，該癌症包括頭頸鱗狀細胞癌，導致細胞生長失控及腫瘤變形(neoplastic transformation)。在一些實施例中，圈套寡核苷酸或編碼圈套寡核苷酸之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，圈套寡核苷酸或編碼圈套寡核苷酸之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0390】 編碼可進行基因體編輯之複合物的多核苷酸之實例係描述於以下章節中。

鋅指核酸酶

【0391】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與編碼鋅指核酸酶之多核苷酸複合。鋅指核酸酶為基因體編輯核酸酶。其等為藉由將鋅指DNA結合結構域與DNA切割結構域融合而生成的人工限制酶。所設計之鋅指結構域的結合特異性將鋅指核酸酶導引至特定基因體位點。

【0392】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而在有需求之受試者中進行基因編輯的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼鋅指核酸酶之多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，編碼鋅指核酸酶之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，編碼鋅指核酸酶之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0393】 隨著ZFN技術在多種生物體(包括果蠅、斑馬魚及大鼠)中的成功，其亦成功地用於人類細胞培養，諸如K562細胞、T細胞及hPSC。首次證實，ZFN驅動的靶向基因添加至hESC之內源性CCR5基因座中，以生成綠色螢光蛋白(GFP)報導細胞株，其在未分化及分化狀態中穩定表現GFP至少2個月。據報導，導入OCT4 (亦稱為POU5F1)基因座的eGFP基因忠實地反映其轉錄狀態，其產生

內源性多能性報導細胞株。ZFN驅動之基因添加亦成功用於將螢光報導基因及抗藥基因導入普遍存在之基因座(諸如用於組成性或誘導性表現的AAVS1)或分化的特定譜系基因座(諸如PITX3)中，以監控多能性及細胞分化。在所有彼等研究中，以高效率實現特定且穩定的基因添加，而不失去多能性，更重要的是，隨著幹細胞分化，以不喪失多能性之高效率達成特定及穩定的基因添加，且更重要的是，隨著幹細胞分化，整合的基因保持高表現水平。

【0394】 儘管ZFN技術在hPSC之標靶基因體編輯中取得成功，但其具有數個限制。首先，兩個ZFN及同源DNA必須共遞送至hPSC中，其需要高效的遞送方法，典型上使用病毒載體。然而，病毒載體可隨機將病毒序列整入標靶基因體中，從而破壞hPSC中的關鍵基因。轉染及電穿孔方法或甚至直接蛋白質遞送方法已用於規避病毒載體將ZFN及DNA導入感興趣之細胞中。成功應用ZFN技術的另一個障礙為，由於串聯鋅指的不完美模組性質，ZFN的設計始終困難且耗時，其中組裝的ZFN不一定對靶向的序列具有高親和力，該序列為每一單獨鋅指之3-bp結合序列的組合物。此外，鋅指組裝之不完美模組結構及FokI切割結構域之非特異性位點結合亦增加了脫靶活性及細胞毒性的風險。為了解決此問題，已應用基於結構及選擇的方法，包括寡聚池工程改造及導向式演化，以生成具有DNA結合特異性最佳化及細胞毒性降低的改進的ZFN。

類轉錄活化因子效應核酸酶(TALEN)

【0395】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與編碼類轉錄活化因子效應核酸酶(TALEN)的多核苷酸複合。TALEN為人工核酸內切酶(例如，限制酶)，且藉由類轉錄活化因子效應子(TALE) DNA結合結構域與DNA切割結構域融合而產生。TALEN可經工程改造以結合任何感興趣之DNA序列。在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而在受試者中進行基因編輯的組成物及方法，該組成物包括在

(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼TALEN之多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，編碼TALE之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，編碼TALEN之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0396】 在一實施例中，經工程改造的TALEN從N端至C端包含第一間隔子、TALE DNA結合結構域、第二間隔子、及融合至C端的FokI核酸酶催化結構域。DNA切割結構域切割DNA股，因此與TALE DNA結合結構域的融合可藉由誘導雙股斷裂而對感興趣之DNA序列具有特異性以編輯基因體。TALEN可單獨、成對或成複數對發揮作用。舉例而言，TALE DNA結合結構域可結合至彼此相對定位的標靶，跨越間隔子，其中FokI結構域聚集在一起以在DNA中產生斷裂。在一態樣中，TALE DNA結合結構域可經設計以用於所揭示之TALEN中。單一TALEN (在本文中亦稱為單體TALEN或TALEN單體)包含TALE DNA結合結構域及融合至C端的FokI核酸酶催化結構域。TALEN可經工程改造，以在經設計以結合至DNA相反股上從N端至C端建構之標靶核苷酸序列的TALEN對(或本文中亦稱為一對TALEN或TALEN對)中使用。TALEN對中的TALEN可具有相同的序列，或序列可不同。

CRISPR/Cas系統

【0397】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與編碼Cas核酸內切酶之多核苷酸複合。在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而在受試者中進行基因編輯的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼Cas核酸內切酶之多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，編碼Cas核酸內切酶之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，編碼Cas核酸內切酶之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結

合片段。

【0398】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與CRISPR/Cas導引多核苷酸(例如，單一導引RNA (sgRNA))複合。在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而在受試者中進行基因編輯的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii) CRISPR/Cas導引多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，CRISPR/Cas導引多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，CRISPR/Cas導引多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0399】 CRISPR(成簇規律間隔短回文重複序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat))及CRISPR相關(Cas)核酸內切酶最初被發現為由細菌及古生菌演化而來的後天免疫系統，以防止病毒及質體侵襲。細菌中天然存在之CRISPR/Cas系統由一或多種Cas基因及一或多個CRISPR陣列構成，該陣列由鹼基序列的短回文重複序列組成，該等鹼基序列由先前遭遇之病毒及質體中獲得的基因體靶向序列分隔(稱為間隔子)。(Wiedenheft, B.等人，*Nature*. 2012; 482:331; Bhaya, D.等人，*Annu. Rev. Genet.* 2011; 45:231; 以及Terms, M. P.等人，*Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14:321)。具有一或多個CRISPR基因座之細菌及古生菌藉由在CRISPR陣列之近端處將外來序列之短片段(原型間隔子(proto-spacer))整入宿主染色體中而對病毒或質體挑戰產生反應。CRISPR基因座之轉錄生成CRISPR衍生RNA (crRNA)庫，其含有與先前遭遇之入侵核酸互補的序列(Haurwitz, R. E.等人，*Science*. 2012:329; 1355; Gesner, E. M.等人，*Nat. Struct. Mol. Biol.* 2001:18; 688; Jinek, M.等人，*Science*. 2012:337; 816-21)。crRNA之標靶辨識通過與標靶DNA的互補鹼基配對而進行，其透過Cas蛋白引導外來序列的切割。(Jinek等人，2012 “A Programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in

adaptive bacterial immunity.” *Science*. 2012:337; 816-821)。

【0400】 有至少六種主要的CRISPR系統類型(第I、II、III、IV、V及VI型)及至少16種不同的子型。參見例如，Makarova, K. S.等人，*Nat. Rev. Microbiol.* 2015. *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 722-736，以及Liu, Z., Dong, H., Cui, Y.等人，Application of different types of CRISPR/Cas-based systems in bacteria. *Microb Cell Fact* 19, 172 (2020)。CRISPR系統亦根據其等之效應蛋白進行分類。第1類系統具有多次單元crRNA效應複合物，而在第2類系統中，效應複合物的所有功能皆由單一蛋白質(例如，Cas9或Cpf1)進行。在一些實施例中，本揭示內容教導使用第II型及/或第V型單次單元效應系統。因此，在一些實施例中，本揭示內容教導使用第2類CRISPR系統。

CRISPR/Cas9

【0401】 在一些實施例中，本揭示內容提供使用第II型CRISPR系統之基因編輯方法。在一些實施例中，第II型CRISPR系統使用Cas9酵素。第II型系統取決於i)單一核酸內切酶蛋白質、ii)轉活化crRNA (tracrRNA)、及iii) crRNA，其中crRNA之5'端的約20個核苷酸(nt)部分與標靶核酸互補。與標靶DNA原型間隔子互補的CRISPR crRNA股區域在此稱為「導引序列」。

【0402】 在一些實施例中，第II型系統之tracrRNA及crRNA組件可由單一導引RNA (sgRNA)置換。sgRNA可包括例如包含與標靶DNA序列(導引序列)互補的至少12-20個核苷酸序列的核苷酸序列，並可在其3'端包括共同的支架RNA序列。如本文中所用，「共同支架RNA」意指模擬tracrRNA序列或充當tracrRNA的任何RNA序列。

【0403】 Cas9核酸內切酶產生平端DNA斷裂，且藉由crRNA與tracrRNA寡核苷酸之組合募集至標靶DNA，其經由RNA CRISPR複合物之互補雜合而結合核酸內切酶。

【0404】 在一些實施例中，藉由crRNA/核酸內切酶複合物的DNA辨識需要額外的互補鹼基配對與位於標靶原型間隔子下游之標靶DNA之3'部分的原型間隔子相鄰模體(PAM)(例如，5'-NGG-3')。(Jinek，M.等人，*Science*. 2012:337; 816-821)。在一些實施例中，由Cas9辨識的PAM模體因不同的Cas9蛋白而異。

適體

【0405】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與適體或編碼適體之多核苷酸複合。核酸適體為單股(ss)寡核苷酸分子(DNA或RNA)，其等可摺疊成不同的二級或三級結構，賦予其等高度親和力及針對其等對應之標靶特定的結合能力(Zhu等人，“Nucleic Acid Aptamer-Mediated Drug Delivery for Targeted Cancer Therapy”，*ChemMedChem* 2015, 10, 39-45)。適體係通過一種稱為SELEX (系統性配分子指數演繹程序(systematic evolution of ligands by exponential enrichment))的體外技術從10¹³–10¹⁶個ssDNA或ssRNA分子的隨機庫中選擇(Ellinton等人，*Nature* 1990, 346, 818–822；Tuerk等人，*Science* 1990, 249, 505–510)。

【0406】 在由SELEX確定適體序列後，經修飾核苷酸可併入序列中，例如，以促進穩定性及/或對核酸酶降解的抗性及/或增加適體的效率。舉例而言，適體APTA-12包括吉西他濱(gemcitabine)殘基，其為2'去氧胞苷之2'，2'-二氟類似物。參見例如，Park JY等人，*Mol. Ther. Nucleic Acids* 2018, 12, 543–553。

【0407】 一般而言，適體可用於癌症療法中，以直接抑制標靶分子之活性(其中適體作為功能性治療分子)，或將治療分子(例如，化學治療劑或其他抗癌藥物)靶向癌性組織。在一些實施例中，用於本文所述之方法及組成物中的適體直接抑制標靶分子之活性，而非靶向癌性組織。此係由於與適體複合的人源化3E10抗體或其抗原結合片段已靶向各種癌性組織，如本文所述。通常，用於癌症療法之治療性適體藉由結合至致癌蛋白或其配體之一者而充當致癌蛋白或其

等配體之拮抗劑，從而阻斷促進癌症發展及/或進展的蛋白質-蛋白質或受體-配體交互作用。針對使用適體治療癌症之回顧，參見例如，Han等人，Application and development of aptamer in cancer - from clinical diagnosis to cancer therapy, *Journal of Cancer*, 2020, 11, 6902-6915；Zhu等人，“Nucleic Acid Aptamer-Mediated Drug Delivery for Targeted Cancer Therapy”，*ChemMedChem* 2015, 10, 39-45；以及 Subjakova等人，‘Polymer Nanoparticles and Nanomotors Modified by DNA RNA Aptamers and Antibodies in Targeted Therapy of Cancer’，*Polymers*, 2021, 13, 341；Morita Y等人，*Cancers (Basel)*, 2018;10(3):80，其揭示內容通過引用整體併入本文。

【0408】 在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療有需求之受試者(例如，癌症)的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)適體之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，適體係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，適體係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0409】 在一些實施例中，適體為PSMA適體、HER2適體、MUC1適體、CD117適體、PTK7適體、CTLA-4適體、TLS11a適體、PD-1適體、PD-1適體、Macugen適體、AS1411、Sgc8、TD05、ARC1779、a-凝血酶(TBA)、Macugen、E10030、AS1411、ARC1779、NU172、NOX-A12、NOX-E36、NOX-H94、ARC1905、REG1、ARC19499、AS1411、AS1411、EpCAM、A10-3-J1、Sgc8c、TSA14、5TR1、Endo28、EGFR、A10、Sgc8c、AS1411、NOX-A12、KH1C12、K19、TD05、AS1411、HB5、HeA2_3、H2、S6、SYL3C、APTA-12、M17、S-1、SL2B、CAA01、CA50 A02、CA72-4 A01、APT-43、TA6、CA125.1、Apt928、R13、HF3-58或HA5-68。在一些實施例中，適體靶向免疫查核點調節蛋白。在一些實施例中，免疫查核點調節蛋白為B7-H3、B7-H4、BTLA、CD160、CTLA4、

KIR、LAG3、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM3或TIGIT。

【0410】 已研究用於治療癌症之適體的非限制性實例係呈現於下表8中。

【0411】 表8. 研究用於治療癌症之示例適體。

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
Sgc8c	蛋白質酪胺酸 激酶 7 (PTK-7)	白血病； 急性淋巴母細胞 白血病	ATC TAA CTG CTG CGC CGC CGG GAA AAT ACT GTA CGG TTA GA (SEQ ID NO:128)
AS1411	核仁素； MCF7 細胞	白血病； 急性淋巴母細胞 白血病； 乳腺癌	GGT GGT GGT GGT TGT GGT GGT GGT GG (SEQ ID NO:129)
NOX-A12	CXCL12， MS-5 細胞	白血病； 慢性淋巴球性白 血病	GCG UGG UGU GAU CUA GAU GUA UUG GCU GAU CCU AGU CAG GUA CGC (SEQ ID NO:130)
KH1C12	HL60 細胞	白血病； 急性髓樣白血病	ATC CAG AGT GAC GCA GCA TGC CCT AGT TAC TAC TAC TCT TTT TAG CAA ACG CCC TCG CTT TGG ACA CGG TGG CTT AGT (SEQ ID NO:131)

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
K19	Sigles-5 , NB4 細胞	白血病 ; 急性髓樣白血病	AAG GGG TTG GGT GGG TTT ATA CAA ATT AAT TAA TAT TGT ATG GTA TAT TT (SEQ ID NO:132)
TD05	IgM , Ramos 細胞	白血病 ; Burkitt 氏淋巴瘤	ACC GGG AGG ATA GTT CGG TGG CTG TTC AGG GTC TCC TCC CGG TG (SEQ ID NO:133)
HB5	HER2	乳腺癌	AAC CGC CCA AAT CCC TAA GAG TCT GCA CTT GTC ATT TTG TAT ATG TAT TTG GTT TTT GGC TCT CAC AGA CAC ACT ACA CAC GCA CAT G (SEQ ID NO:134)
HeA2_3	HER2	乳腺癌	TCT AAA AGG ATT CTT CCC AAG GGG ATC CAA TTC AAA CAG C (SEQ ID NO:135)
H2	Her2	乳腺癌	GGG CCG TCG AAC ACG AGC ATG GTG CGT GGA CCT AGG ATG ACC TGA GTA CTG TCC (SEQ ID NO:136)

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
S6	SK-BR-3 細胞	乳腺癌	TGG ATG GGG AGA TCC GTT GAG TAA GCG GGC GTG TCT CTC TGC CGC CTT GCT ATG GGG (SEQ ID NO:137)
SYL3C	EpCAM	乳腺癌	CAC TAC AGA GGT TGC GTC TGT CCC ACG TTG TCA TGG GGG GTT GGC CTG (SEQ ID NO:138)
APTA-12	核仁素	胰腺癌	GGT GGT GGT GGT TZ*T GGT GGT GGT GG (SEQ ID NO:139) Z* = 吉西他濱
M17	MMP14 蛋白 酶， MIA PaCa-2 及 PANC-1 細胞 株	胰腺癌	AGG GCC CGA CGT GAC GGC ACG TCG GAT ATC TCA TGC GTG T (SEQ ID NO:140)
S-1	DHX9, RNA 解 旋酶	大腸直腸癌	GCC CAG CAT GCA TTA CTG ATC GTG GTG TTT GCT TAG CCC A (SEQ ID NO:141)

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
SL2B	VEGF	大腸直腸癌	TTT TTT TTT ACA TTC CTA AGT CTG AAA CAT TAC AGC TTG CTA CAC GAG AAG AGC CGC CAT AGT A (SEQ ID NO:142)
CAA01	CEA	大腸直腸癌	GGG UCG UGU CGG AUC CAG GCA CGA CGC AUA GCC UUG GGA GCG AGG AAA GCU UCU AAG GUA ACG AU (SEQ ID NO:143)
CA50 A02	CA50	大腸直腸癌	GGG UCG UGU CGG AUC CAG CUC GAA AGU GGG CUG GCG AUG UGU CCC GAA GCU UCU AAG GUA ACG AU (SEQ ID NO:144)
CA72-4 A01	CA72-4	大腸直腸癌	GGG UCG UGU CGG AUC CUG CGA AGG GGG GCA GAG GUU UGA CGC GAG AAA GCU UCU AAG GUA ACG AU (SEQ ID NO:145)

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
APT-43	肺癌標記物	肺癌	CTA TAG CAA TGG TAC GGT ACT TCC TCT CAG GTG GGT GTA TGT GGG CTC CCT TTA CTG ATT GGG TCA AAA GTG CAC GCT ACT TTG CTA A (SEQ ID NO:146)
N/A	A549 細胞株	肺癌	GGT TGC ATG CCG TGG GGA GGG GGG TGG GTT TTA TAG CGT ACT CAG (SEQ ID NO:147)
TA6	CD44 , SKOV3 , IGROV 及 A2780 細胞株	肺癌	TTG GGA CGG TGT TAA ACGA AAG GGG ACG AC (SEQ ID NO:148)
CA125.1	CA125	肺癌	AAA AUG CAU GGA GCG AAG GUG UGG GGG AUA CCA ACC GCG CCG UG (SEQ ID NO:149)

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
Apt928	CD70	肺癌	GCT GTG TGA CTC CTG CAA GCG GGA AGA GGG CAG GGG AGG GAG GGT GAC GCG GAA GAG GCA AGC AGC TGT ATC TTG TCT CC (SEQ ID NO:150)
R13	A2780 , SKOV3 細胞	肺癌	CTC TAG TTA TTG AGT TTT CTT TTA TGG GTG GGT GGG GGG TTT TT (SEQ ID NO:151)
HF3-58	A2780T 細胞	肺癌	TTG GAG CAG CGT GGA GGA TAT GCT TTC CGA CCG TGT TCG TTT GTT ATA ACG CTG CTC C (SEQ ID NO:152)
HA5-68	A2780T 細胞	肺癌	TTA AGG AGC AGC GTG GAG GAT ATC GGT GTT TAT GGT GTC TGT CTT CCT CCA GTT TCC TTC TGC GCC TT (SEQ ID NO:153)
ARC126 (RNA)	PDGF-B		Akiyama , Kachi 等人 , 2006

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
AX102 (RNA)	PDGF-B		Sennino , Falcon 等人 , 2007
SL (2)-B (DNA)	VEGF-165		Kaur , Li 等人 , 2013
RNV66 (DNA)	VEGF-165		Gantenbein , Sarikaya 等人 , 2015
FCL-II (DNA , 修飾形式 AS1411)	核仁素		Fan , Sun 等人 , 2017
NOX-A12 (RNA)	CXCL12		Vater , Sahlmann 等人 , 2013 ; Liu , Alomran 等人 , 2014 ; Hoellenriegel , Zboralski 等 人 , 2014 ; Zboralski , Hoehlig 等人 , 2017
E0727 (RNA)	EGFR		Li , Nguyen 等人 , 2011 [8] , Esposito , Passaro 等人 , 2011
CL428 (RNA)	EGFR		[7] , Wan , Tamuly 等人 , 2013 ;
KDI130 (RNA)	EGFR		Buerger , Nagel-Wolfrum 等 人 , 2003 ; Wang , Song 等人 ,
TuTu2231 (RNA)	EGFR		2014

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
三聚體 apt (DNA)	HER2		Kim 及 Jeong 2011 ; Mahlknecht , Maron 等人 , 2013
PNDA-3 (DNA)	骨 膜 蛋 白 (Periostin)		Lee , Kim 等人 , 2013
TTA140,4 1 (DNA)	TN-C		Hicke , Stephens 等人 , 2006 ; Daniels , Chen 等人 , 2003 ; Hicke , Marion 等人 , 2001
GBI-1042 (DNA)	TN-C		Hicke , Stephens 等人 , 2006 ; Daniels , Chen 等人 , 2003 ; Hicke , Marion 等人 , 2001
NAS-24 (DNA)	中 間 絲 蛋 白 (Vimentin)		Zamay , Kolovskaya 等人 , 2014
YJ-1 (RNA)	CEA		Lee , Han 等人 , 2012
AGE-apt (DNA)	AGE		Ojima , Matsui 等人 , 2014
A-P50 (RNA)	NF- κ B		Mi , Zhang 等人 , 2008
GL21.T (RNA)	Axl		Cerchia , Esposito 等人 , 2012
OPN-R3 (RNA)	OPN		Mi , Guo 等人 , 2009 ; Talbot , Mi 等人 , 2011

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
AGC03 (DNA)	HGC-27		Zhang , Zhang 等人 , 2014 ; Cao , Yuan 等人 , 2014
cy-apt (DNA)	HGC-27		Zhang , Zhang 等人 , 2014 ; Cao , Yuan 等人 , 2014
BC15 (DNA)	hnRNP A1		Li , Wang 等人 , 2012
A9g (RNA)	PSMA		Dassie , Hernandez 等人 , 2014
ESTA (DNA)	E- 選 擇 素 (E-selectin)		Mann , Somasunderam 等人 , 2010 ; Kang , Hasan 等人 , 2015 ; Kang , Blache 等人 , 2016 ; Morita , Kamal 等人 , 2016
M12-23 (RNA)	4-1 BB		McNamara , Kolonias 等人 , 2008
OX40-apt (RNA)	OX40		Dollins , Nair 等人 , 2008 ; Pratico , Sullenger 等人 , 2013
CD28-apt (RNA)	CD28		Pastor , Soldevilla 等人 , 2013
Del60 (RNA)	CTLA-4		Santulli-Marotto , Nair 等人 , 2003
PSMA-4-1 BB-apt (RNA)	PSMA/4-1BB		Pastor , Kolonias 等人 , 2011

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
CD16a/c-Met-apt (RNA)	CD16a/c-Met		Eder , VandeWoude 等人 , 2009
VEGF-4-1 BB apt (DNA)	VEGF/4-1BB		Schrand , Berezhnoy 等人 , 2014
MP7 (DNA)	PD-1		Prodeus , Abdul-Wahid 等人 , 2015
aptPD-L1 (DNA)	PD-L1		Lai , Huang 等人 , 2016
R5A1 (RNA)	IL10R		Berezhnoy , Stewart 等人 , 2012
CL-42 (RNA)	IL4R		Roth , De La Fuente 等人 , 2012
CD44-EpC AM 適體 (RNA)	CD44/EpCAM		Zheng , Zhao 等人 , 2017
Bladder tumor	TIM3		Hervas-Stubbs , Soldevilla 等 人 , 2016
CD40apt (RNA)	CD40		Soldevilla , Villanueva 等人 , 2015
AptCTLA-4 (DNA)	CTLA-4		Huang , Lai 等人 , 2017

適體	分子標靶	癌症類型	適體序列
AON-D21 1- 適 體 (RNA/DN A)	C5a		Ajona, Ortiz-Espinosa et al., 2017

【0412】 因此，在一些實施例中，本揭示內容係有關藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)選自表8所列之該等適體的適體之間形成的複合物，如本文所述。在一些實施例中，適體係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，適體係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0413】 在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向受試者投予一治療上有效量之組成物而治療受試者之癌症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)特異性地結合至選自表8所列之該等分子標靶之個別分子標靶的適體之間形成的複合物，如本文所述，其中癌症為與表8中之分子標靶相關的癌症。在一些實施例中，適體係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，適體係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

核糖核酸酵素

【0414】 在一些實施例中，本文所述之人源化3E10抗體及其抗原結合片段係與核糖核酸酵素或編碼核糖核酸酵素之多核苷酸複合。核糖核酸酵素為具有催化活性的RNA分子。核糖核酸酵素以各種大小及形狀天然存在。其等催化特定磷酸二酯鍵的切割及連接。在核糖體上之蛋白質合成期間的胜肽鍵形成係

藉由核糖體RNA催化。核糖核酸酵素的生物功能多樣，且其等在轉移RNA成熟、內含子剪接、RNA病毒或類病毒複製、傳訊RNA穩定性之調節、及蛋白質合成中扮演核心角色(Westhof等人的Encyclopedia of Virology.(第三版)，2008)。在一些實施例中，核糖核酸酵素靶向人類端粒酶反轉錄酶(hTERT) RNA。

【0415】 因此，在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向有需求之受試者投予一治療上有效量之組成物而治療病症(諸如癌症)的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)核糖核酸酵素或編碼核糖核酸酵素之多核苷酸之間形成的複合物。在一些實施例中，核糖核酸酵素或編碼核糖核酸酵素之多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，核糖核酸酵素或編碼核糖核酸酵素之多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

治療方法

【0416】 在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向有需求之受試者投予一治療上有效量之組成物而治療病症的組成物及方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)治療劑之間形成的複合物。在一些實施例中，治療劑係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【0417】 在一些實施例中，治療劑係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人源化3E10抗體或其抗原結合片段係與治療劑之遞送載劑結合(例如，共軛)。在一些實施例中，遞送載劑為微脂體、脂質奈米顆粒、奈米顆粒、微粒、珠粒系統、微胞、仿生體胞泌體或樹枝狀聚合物。針對藥物遞送系統之回顧，參見例如，Tiwari G.等人，*International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1):2-11 (2012)，其內容通過引用整體併入本文。針對功能化奈米顆粒藥物遞送系統之策略回顧，參見例如，Seidu TA等人，*Pharmaceutics*, 14(5):1113 (2022)，其內容通過引用整體併入本文。

【0418】 在一些實施例中，治療劑為DNA損傷誘導劑、DNA修復抑制劑、免疫調節分子、烷化劑、微管抑制劑、免疫查核點抑制劑、血管生成抑制劑、過繼性免疫療法或拓樸酶抑制劑。在一些實施例中，治療劑為抗腫瘤藥物。在一些實施例中，治療劑為類美登素(maytansinoid)、苯并二氮呋、澳瑞他汀(auristatin)、替康(tecan)、類紫杉醇(taxoid)、CC-1065、(4S)-4,11-二乙基-4,9-二羥基-1,4-二氫-3H,14H-哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-二酮(SN38)、依沙替康(exatecan)、單甲基澳瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE)、單甲基澳瑞他汀F (monomethyl auristatin F, MMAE)、吡咯并苯并二氮呋(pyrrolobenzodiazepine, PBD)、蛋白水解標靶嵌合體(PROteolysis TARgeting Chimera, PROTAC)、德魯替康(deruxtecan, Dxd)、卡奇黴素(calicheamicin)、倍癌黴素(duocarmycin)、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、PNU-159682、NMS249、IMGN Camp 1、倍癌黴素羥基苯甲醯胺氮雜吡啶(duocarmycin hydroxybenzamide azaindole, DUBA)或其前驅藥。在一些實施例中，治療劑為類美登素。在一些實施例中，治療劑為N(2')-去乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)。在一些實施例中，治療劑為N2'-去乙醯基-N2'-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)美登素(DM4)。在一些實施例中，治療劑為(4S)-4,11-二乙基-4,9-二羥基-1,4-二氫-3H,14H-哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-二酮(SN38)。在一些實施例中，治療劑為PNU-159682。在一些實施例中，治療劑為PNU-159682。在一些實施例中，治療劑為NMS249。

【0419】 在一些實施例中，治療劑為治療性多核苷酸，例如，如本文所述。在一些實施例中，治療性多核苷酸係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，治療性多核苷酸為非複製性之未經修飾mRNA。在一些實施例中，治療性多核苷酸為非複製性之經修飾mRNA。在一些

實施例中，治療性多核苷酸為自擴增mRNA。在一些實施例中，治療性多核苷酸為編碼蛋白質或胜肽之質體。在一些實施例中，其中治療性多核苷酸為基因調節多核苷酸

【0420】 在一些實施例中，病症為癌症。在一些實施例中，癌症為上皮癌、肉瘤、母細胞瘤、乳頭狀瘤或腺瘤。在一些實施例中，癌症為轉移性癌症。在一些實施例中，癌症為膀胱癌、血液癌、腦癌、乳腺癌、骨癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、內分泌癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、肝膽癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌或子宮癌。

【0421】 在一些實施例中，提供了用於治療患有上皮癌、母細胞瘤及肉瘤，及某些白血病或淋巴惡性腫瘤、良性及惡性腫瘤，及惡性腫瘤(例如，肉瘤、上皮癌及黑色素瘤)；血液或骨髓之血液癌症；血液學(或血源性)癌症，包括急性白血病(諸如急性淋巴細胞性白血病、急性髓性白血病、急性骨髓性白血病及骨髓母細胞性白血病、前骨髓細胞白血病、骨髓單核球白血病、單核細胞白血病及紅血球性白血病)、慢性白血病(諸如慢性骨髓細胞(顆粒細胞)白血病、慢性骨髓性白血病及慢性淋巴細胞性白血病)、真性紅血球增多症、淋巴瘤、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤(無痛及高級形式)、多發性骨髓瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈病、骨髓化生不良症候群、毛細胞白血病及骨髓增生異常；實體瘤，諸如肉瘤及上皮癌，包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤恩氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、淋巴惡性腫瘤、胰腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲狀腺髓樣癌、甲狀腺乳頭狀癌、嗜鉻細胞瘤、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓樣癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、

威爾姆氏腫瘤、子宮頸癌、睪丸瘤、精原細胞瘤、膀胱癌、黑色素瘤及中樞神經系統腫瘤(諸如神經膠質瘤(諸如腦幹神經膠質瘤及混合神經膠質瘤)、膠質母細胞瘤(亦稱為多形性膠質母細胞瘤)、星形細胞瘤、中樞神經系統淋巴瘤、生殖細胞瘤、髓母細胞瘤、神經鞘瘤、顱咽管瘤(craniopharyngioma)、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤或腦轉移瘤之受試者的方法。

【0422】 在一些實施例中，本揭示內容提供藉由向受試者之周邊非經口投予一治療上有效量之組成物而治療中樞神經系統之癌症的方法，該組成物包括在(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)治療劑之間形成的複合物，如本文所述。

【0423】 在一些實施例中，癌症為皮膚癌。在一些實施例中，皮膚癌症為基底細胞癌、鱗狀細胞癌或黑色素瘤。在一實施例中，癌症為黑色素瘤。

【0424】 在一態樣中，本揭示內容提供用於治療受試者之骨骼肌疾病的方法，其包含向受試者投予一治療上有效量之包含(i)人源化3E10抗體或其抗原結合片段與(ii)編碼遺傳性骨骼肌疾病中之突變蛋白的mRNA之非共價複合物的組成物。在一些實施例中，mRNA係非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，mRNA係共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，mRNA編碼肌萎縮症蛋白(DMD)或其片段，例如，迷你肌萎縮症蛋白或微肌萎縮症蛋白構築體。

治療性多核苷酸之化學計量比率

【0425】 在一些實施例中，例如，當治療性多核苷酸非共價結合至人源化3E10抗體或其抗原結合片段時，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少2:1。本文所述組成物中人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率的使用可保護治療性多核

苷酸免於降解。舉例而言，親本3E10及3E10 (D31N)變體抗體以2:1及20:1之莫耳比率保護mRNA免於RNaseA介導之RNA降解，由20:1莫耳比率提供的保護超過2:1提供的保護。

【0426】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少2:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少2.5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少7.5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少10:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少15:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少30:1。本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少40:1。

【0427】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸的莫耳比率為至少3:1、至少4:1、至少5:1、至少6:1、至少7:1、至少8:1、至少9:1、至少10:1、至少11:1、至少12:1、至少13:1、至少14:1、至少15:1、至少16:1、至少17:1、至少18:1、至少19:1、至少20:1、至少21:1、至少22:1、至少23:1、至少24:1、至少25:1、至少26:1、至少27:1、至少28:1、至少29:1、至少30:1、至少31:1、至少32:1、至少33:1、至少34:1、至少35:1、至少36:1、

至少37:1、至少38:1、至少39:1、至少40:1、至少41:1、至少42:1、至少43:1、至少44:1、至少45:1或以上。

【0428】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1或以上。

【0429】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過15:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過10:1。

【0430】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率不超過50:1、不超過49:1、不超過48:1、不超過47:1、不超過46:1、不超過45:1、不超過44:1、不超過43:1、不超過42:1、不超過41:1、不超過40:1、不超過39:1、不超過38:1、不超過37:1、不超過36:1、不超過35:1、不超過34:1、不超過33:1、不超過32:1、不超過31:1、不超過30:1、不超過29:1、不超過28:1、不超過27:1、不超過26:1、不超過25:1、不超過24:1、

不超過23:1、不超過22:1、不超過21:1、不超過20:1、不超過19:1、不超過18:1、不超過17:1、不超過16:1、不超過15:1、不超過14:1、不超過13:1、不超過12:1、不超過11:1、不超過10:1、不超過9:1、不超過8:1、不超過7:1、不超過6:1、不超過5:1或以下。

【0431】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至15:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至10:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至7.5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至5:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至3:1。

【0432】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為

5:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至15:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至10:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為5:1至7.5:1。

【0433】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為10:1至15:1。

【0434】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為15:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為15:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為15:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組

成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為15:1至25:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為15:1至20:1。

【0435】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為20:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為20:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為20:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為20:1至25:1。

【0436】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為25:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為25:1至40:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為25:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為30:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為30:1至40:1。在又其他實施例中，考量了落入2:1至50:1之範圍內的其他範圍。

【0437】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為2:1至50:1、2:1至40:1、2:1至30:1、2:1至25:1、2:1至20:1、2:1至15:1、2:1至10:1、2:1至7.5:1、2:1至5:1、5:1至50:1、5:1至40:1、5:1至30:1、5:1至25:1、5:1至20:1、5:1至15:1、5:1至10:1、5:1至7.5:1、10:1至50:1、10:1至40:1、10:1至30:1、10:1至25:1、10:1至20:1、10:1至15:1、15:1

至50:1、15:1至40:1、15:1至30:1、15:1至25:1、15:1至20:1、20:1至50:1、20:1至40:1、20:1至30:1、20:1至25:1、25:1至50:1、25:1至40:1、25:1至30:1、30:1至50:1、30:1至40:1、或40:1至50:1。在又其他實施例中，考量了落入2:1至50:1之範圍內的其他範圍。

【0438】 在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1至50:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1至30:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1至20:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1至10:1。在一些實施例中，本文所述組成物之人源化3E10抗體或其抗原結合片段與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1至5:1。

【0439】 在一些實施例中，莫耳比率與核酸(即治療性多核苷酸)之大小相關。舉例而言，較長的多核苷酸以較高的莫耳比率複合，且較短的多核苷酸以較低的莫耳比率複合。

【0440】 在一些實施例中，治療性多核苷酸之大小為約10bp、15bp、20bp、25bp、30bp、35bp、40bp、45bp、50bp、55bp、60bp、65bp、70bp、75bp、80bp、85bp、90bp、95bp、100bp、105bp、110bp、115bp、120bp、125bp、130bp、135bp、140bp、145bp、150bp、155bp、160bp、165bp、170bp、175bp、180bp、185bp、190bp、195bp、200bp、205bp、210bp、215bp、220bp、225bp、230bp、235bp、240bp、245bp、250bp、255bp、260bp、265bp、270bp、275bp、280bp、285bp、290bp、295bp、300bp、305bp、310bp、315bp、320bp、325bp、330bp、335bp、340bp、345bp、350bp、355bp、360bp、365bp、370bp、375bp、380bp、385bp、390bp、395bp、400bp、405bp、410bp、415bp、420bp、425bp、430bp、435bp、

440bp、445bp、450bp、455bp、460bp、465bp、470bp、475bp、480bp、485bp、490bp、495bp、500bp、505bp、510bp、515bp、520bp、525bp、530bp、535bp、540bp、545bp、550bp或以上及之間的任何範圍。

【0441】 在一些實施例中，本文揭示之莫耳比率係與如本文所揭示之治療性多核苷酸的大小相關。舉例而言，較長的多核苷酸以較高的莫耳比率複合，且較短的多核苷酸以較低的莫耳比率複合。在一些實施例中，本文揭示之任何莫耳比率可與任何大小之治療性多核苷酸組合。非限制性實例包括3E10抗體與治療性多核苷酸之莫耳比率為1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、15:1、20:1、25:1、30:1、35:1、40:1、45:1、50:1、55:1、60:1、65:1、70:1、75:1、80:1、85:1、90:1、95:1、100:1、105:1、110:1、115:1、120:1、125:1、130:1、135:1、140:1、145:1、150:1、155:1、160:1、165:1、170:1、175:1、180:1、185:1、190:1、195:1、200:1、205:1、210:1、215:1、220:1、225:1、230:1、235:1、240:1、245:1、250:1或以上及之間任何範圍的組成物，其中治療性多核苷酸之大小為約10bp、15bp、20bp、25bp、30bp、35bp、40bp、45bp、50bp、55bp、60bp、65bp、70bp、75bp、80bp、85bp、90bp、95bp、100bp、105bp、110bp、115bp、120bp、125bp、130bp、135bp、140bp、145bp、150bp、155bp、160bp、165bp、170bp、175bp、180bp、185bp、190bp、195bp、200bp、205bp、210bp、215bp、220bp、225bp、230bp、235bp、240bp、245bp、250bp、255bp、260bp、265bp、270bp、275bp、280bp、285bp、290bp、295bp、300bp、305bp、310bp、315bp、320bp、325bp、330bp、335bp、340bp、345bp、350bp、355bp、360bp、365bp、370bp、375bp、380bp、385bp、390bp、395bp、400bp、405bp、410bp、415bp、420bp、425bp、430bp、435bp、440bp、445bp、450bp、455bp、460bp、465bp、470bp、475bp、480bp、485bp、490bp、495bp、500bp、505bp、510bp、515bp、520bp、525bp、530bp、535bp、540bp、545bp、550bp或以上及之間的任何範圍。

【0442】 除非上下文中另有指明或明顯矛盾，否則本文所述之所有方法皆可以任何適用順序進行。除非另有聲明，否則本文提供的任何及所有實例或示例語言(例如，「諸如」)的使用僅旨在更好地闡明實施例，且不對實施例之範疇構成限制。說明書中之任何語言皆不應被解釋為指明對本發明之實踐所必需的任何非聲明要素。

實例

【0443】 實例1：人源化3E10抗體之結合動力學及親和力測量

【0444】 簡言之，構築了3E10可變重鏈結構域(VH-h1至VH-h7)的七個人源化版本及3E10可變輕鏈結構域(VL-h1-VL-h6)的六個人源化版本。圖5-10分別提供了人源化VH結構域之胺基酸序列、併入人源化VH之完整HC的成熟部分、併入人源化VH之全長重鏈、人源化VL結構域、併入人源化VL之完整LC的成熟部分、及併入人源化VL之全長重鏈。

【0445】 在可從彼等人源化VH及VL結構域產生的42種可能的人源化3E10抗體中，產生了22種構築體，如表1所概述。在表1中，變體編號意指人源化VH及VL之特定組合。舉例而言，變體12意指包括人源化VH-h1及人源化VL-h2之人源化3E10抗體，且變體41意指包括人源化VH-h4及人源化VL-h1之人源化3E10抗體。

【0446】 表1. 人源化3E10抗體構築體

人源化 3E10 抗體 (n = 22)	3E10-VH	3E10-VL
變體 11	3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)	3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)
變體 12	3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)	3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)
變體 13	3E10-VH-h1	3E10-VL-h3

人源化 3E10 抗體 (n = 22)	3E10-VH	3E10-VL
	(SEQ ID NO:64)	(SEQ ID NO:87)
變體 14	3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)	3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)
變體 21	3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)	3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)
變體 22	3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)	3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)
變體 23	3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)	3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)
變體 24	3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)	3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)
變體 31	3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)	3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)
變體 32	3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)	3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)
變體 33	3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)	3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)
變體 34	3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)	3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)
變體 41	3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)	3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)
變體 42	3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)	3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)
變體 43	3E10-VH-h4	3E10-VL-h3

人源化 3E10 抗體 (n = 22)	3E10-VH	3E10-VL
	(SEQ ID NO:67)	(SEQ ID NO:87)
變體 44	3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)	3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)
變體 55	3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)	3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)
變體 56	3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)	3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)
變體 65	3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)	3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)
變體 66	3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)	3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)
變體 75	3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)	3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)
變體 76	3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)	3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)

【0447】 使用固相ELISA poly-dT結合試驗來研究22種人源化3E10抗體的核酸親和力。簡言之，在4°C下，藉由隔夜培養每孔含有100 µl之µg/ml鏈球親生物素蛋白的PBS而塗佈微滴定盤。在移除塗佈溶液後，各孔以0.05% PBST洗滌兩次。隨後，各孔在37°C下以含有1%牛血清白蛋白(BSA)的PBS培養1小時以進行阻斷。在移除阻斷溶液後，各孔以0.05% PBST洗滌一次。隨後，各孔以poly-dT塗佈，其係藉由在室溫下以含有100 µl之0.1 µM生物素標記之poly-dT的ELISA緩衝液培養40分鐘。在移除塗層溶液後，各孔以0.05% PBST洗滌三次。針對上述

22種人源化抗體之每一者，建立了從100 µg/ml向下至1.69 ng/ml的3倍稀釋抗體濃度。在4°C下，將100 µl之各稀釋液在單獨的孔中培養4小時。在移除稀釋液之後，各孔再次以0.05% PBST洗滌三次。藉由在室溫下之各孔中將100 µl之1:10,000稀釋之山葵過氧化酶(HRP)結合的二次小鼠抗人類IgG Fc抗體培養1.5小時，偵測結合至poly-dT之抗體。在移除二次抗體溶液後，各孔以0.05% PBST再次洗滌三次。藉由在各孔中以3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)培養10分鐘而偵測二次抗體。

【0448】 各種結合試驗之結合曲線闡明於圖12A、12B、12C、12D及12E中。從曲線計算EC50值，代表現到poly-dT之半最大結合時的抗體濃度，接著針對每一實驗之EC50值進行標準化，其使用具有鼠科VH及VL序列的嵌合3E10 D31N變體。

【0449】 結果指明，在3E10輕鏈第72號位置之離胺酸顯著有助於3E10之核酸結合活性。在VL-h1變體中，此殘基突變為酪胺酸會顯著降低抗體與DNA結合之親和力。同樣地，分別在可變重鏈第37及38號位置之精胺酸及離胺酸亦似乎有助於3E10之核酸結合活性。彼等殘基突變為白胺酸及精胺酸分別降低抗體與DNA結合之親和力。

【0450】 實例2：人源化3E10抗體介導之RIG-I配體遞送誘導THP-1單核球(低親和力候選物)之第I型IFN反應

【0451】 研究了人源化3E10抗體介導之RIG-I刺激性配體遞送至衍生自急性單核球白血病之單核球細胞是否有效誘導免疫療法之第I型IFN反應特徵。簡言之，將THP-1單核球接種至各孔中，並每孔20,000個細胞培養在補充有20% FBS及1% P/S於之DMEM中。隨後，以PBS (對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 µg/孔)、量漸增之單獨的人源化3E10抗體、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 µg 3p-hpRNA/孔)處理細胞，如圖13所示。在指定的時間點對樣本培養基進行取樣，並測量螢光素酶活性(第I型IFN之報導子)。連續監控IFN反應四天(24小時、48小

時、72小時及96小時)，如圖13所示。

【0452】 如圖13所示，當相較於對照樣本(未經處理、單獨的3p-hpRNA、及單獨的3E10變體11、21、31或41)時，以3p-hpRNA RIG-I與3E10變體11、21、31或41暴露的THP-1單核球導致在處理24小時後第I型IFN反應之平均峰值增加(約135倍)，且在48小時、72小時及96小時穩定地減少。

【0453】 **實例3：人源化3E10抗體介導之RIG-I配體遞送誘導THP-1單核球(中度親和力候選物)之第I型IFN反應**

【0454】 研究了人源化3E10抗體介導之RIG-I刺激性配體遞送至衍生自急性單核球白血病之單核球細胞是否有效誘導免疫療法之第I型IFN反應特徵。簡言之，將THP-1單核球接種至各孔中，並每孔20,000個細胞培養在補充有20% FBS及1% P/S於之DMEM中。隨後，以PBS (對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、量漸增之單獨的人源化3E10抗體、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)處理細胞，如圖14所示。在指定的時間點對樣本培養基進行取樣，並測量螢光素酶活性(第I型IFN之報導子)。連續監控IFN反應四天(24小時、48小時、72小時及96小時)，如圖14所示。

【0455】 如圖14所示，以3p-hpRNA RIG-I與3E10變體22、12或13暴露的THP-1單核球導致在處理72小時後第I型IFN反應之平均峰值增加(約132倍)。在96小時，IFN反應開始減少。當相較於對照樣本(未經處理、單獨的3p-hpRNA、及單獨的3E10變體22、12或13)時，數據表明有效負載的受控分離機制(亦即，3p-hpRNA隨時間推移從人源化3E10抗體分離)。

【0456】 使用非人源化3E10 WT及3E10 D31N而非人源化抗體重複進行實驗。結果顯示於圖16中。

【0457】 **實例4：人源化3E10抗體介導之RIG-I配體遞送誘導THP-1單核球(高親和力候選物)之第I型IFN反應**

【0458】 研究了人源化3E10抗體介導之RIG-I刺激性配體遞送至衍生自急性單核球白血病之單核球細胞是否有效誘導免疫療法之第I型IFN反應特徵。簡言之，將THP-1單核球接種至各孔中，並每孔20,000個細胞培養在補充有20% FBS及1% P/S於之DMEM中。隨後，以PBS (對照)、單獨的3p-hpRNA RIG-I促效劑(1 ug/孔)、量漸增之單獨的人源化3E10抗體、及人源化3E10抗體/3p-hpRNA (1 ug 3p-hpRNA/孔)處理細胞，如圖15所示。在指定的時間點對樣本培養基進行取樣，並測量螢光素酶活性(第I型IFN之報導子)。連續監控IFN反應四天(24小時、48小時、72小時及96小時)，如圖15所示。

【0459】 如圖15所示，以3p-hpRNA RIG-I與3E10變體55、56、65或66暴露的THP-1單核球在處理72小時後在第I型IFN反應方面中造成第I型IFN反應增加的平均峰值增加(約93倍)。在96小時，IFN反應開始減少。當相較於對照樣本(未經處理、單獨的3p-hpRNA、及單獨的3E10變體55、56、65或66)時，數據表明有效負載的受控分離機制(亦即，3p-hpRNA隨時間推移從人源化3E10抗體分離)。

【0460】 **實例5：人源化3E10抗體變體66相對於3E10-D31N之結合動力學及親和力測量**

【0461】 藉由生物層干涉術(bio-layer interferometry)，使用Octet R8裝置(Sartorius)分析人源化3E10構築體V66 (其包括3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)及第3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69))與RIG-I促效劑3p-hpRNA (89個核糖核苷酸，在5'端處具有三磷酸)之結合動力學。原始3E10-D31N變體經測定KD為 $2.08E-9$ M，而在HEK293細胞中暫時表現的V66變體顯示對3php-RNA之親和力為 $1.30E-9$ M。在CHO細胞中暫時表現的V66變體經測定KD值為 $2.60E-9$ M。利用1:1結合動力學模型闡述親和力。R²值(基於1:1結合交互作用之實際測量擬合及預測結合擬合的測試)在可接受之參數範圍內(表2)。彼等測量係以Fc捕獲格式進行，其中V66

在AHC2 (抗人類Fc)生物感測器上被捕捉，接著分析3php-RNA的4點濃度滴定，以測量結合親和力。

【0462】 結果指明，親本抗體(3E10-D31N變體)之親和力在人源化過程期間得以保留，以產生V66變體。

表2. 3E10抗體之結合親和力

樣本 ID	KD (M)	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	R ²
3E10-D31N	2.08E-09	2.29E+05	4.76E-04	0.9377
V66 (HEK293)	1.30E-09	2.42E+05	3.13E-04	0.9185
V66 (CHO)	2.60E-09	3.08E+05	7.99E-04	0.9420

【0463】 **實例6：**人源化3E10構築體(V66)具有組織選擇性並具有ENT2依賴性生體可用率

【0464】 在大腸直腸癌之鼠科CT-26模型中研究人源化3E10構築體(V66)之組織攝入及生體可用率。為了偵測組織中之人源化3E10構築體(V66)，抗體以Alexa Fluor 680 (AF680)進行螢光標記。測試了三個實驗的鼠科CT-26模型世代，其等分別接受載劑、AF680-V66、或AF680-V66 + 二吡待摩(ENT2抑制劑)的全身性治療。藉由腫瘤、肝臟、腎臟、脾臟、四頭肌及腓腸肌之離體IVIS成像而收集組織生物分佈數據。

【0465】 來自三個世代的成像資料指明，肝臟、腎臟及脾臟之V66攝入不依賴ENT2，且彼等器官中之V66清除率為非特異性，其與其他生物製劑之抗體清除率一致。此外，其顯示，相較於肌肉組織V66攝入，腫瘤組織的生體可用率高出8-10倍。

【0466】 **實例7：**同基因胰管腺癌(PDAC)小鼠模型中3E10-D31NIgG4變體之生物分佈

【0467】 在胰管腺癌(PDAC)小鼠模型中分析3E10-D31N IgG4變體之生物

分佈。具有SC-KrasG12D Trp53-/-腫瘤之C57Bl/6小鼠在腫瘤大小達到250-350 nm³時以4:1之比率注射20 mg/Kg之螢光3E10 D31N IgG4變體抗體(參見表3) + poly(dT)。體內IVIS成像將會在30分鐘、2小時、6小時、24小時、48小時及96小時追蹤3E10 D31N Ig4變體抗體。藉由肝臟、腦部、腎臟、三頭肌、腓腸肌、腫瘤、心臟及橫膈膜之離體IVIS成像而收集組織生物分佈數據。免疫螢光染色將用於觀看組織隔室並測定陽性細胞百分比。

表3. 3E10 D31N Ig4變體及效應功能

3E10 D31N Ig4 變體	效應功能
3E10-D31N	防止 Fab 臂交換，減少與 FcγRI、FcγRII、FcγRIII 及 C1q 的結合
3E10-D31N-IgG4CH-S228P-F234A-L235A-T307Q-N434A	改進半衰期 (適度延長)
3E10-D31N-IgG4CH-S228P-F234A-L235A-M252Y-S254T-T256E	改進半衰期 (顯著延長)
3E10-D31N-IgG4CH-S228P-F234A-L235A-H310Q	更快清除

【0468】 實例8：3E10-D31N IgG4變體之親和力分析

【0469】 藉由生物層干涉術，使用Octet R8裝置(Sartorius)分析3E10-D31N及四種3E10-D31 IgG4變體與RIG-I促效劑3p-hpRNA (89個核糖核苷酸，在5'端處具有三磷酸)之結合動力學。3E10-D31N之KD (M)測量值為1.052E-08 (表 4)。

表4. 3E10-D31N及3E10-D31N IgG4變體之結合動力學

圖	殖株 ID	KD (M)	Ka (1/Ms)	Kdis (1/s)	R ²
19A	3E10-D31N	1.052E-08	1.50E05	1.581E-03	0.9612
19B	3E10-D31N IgG4 4CH-S228P/F234A/L235 A	3.326E-09	1.43E05	4.767E-04	0.9665
19C	3E10-D31N-IgG4CH- S228P/F234A/L235A/T30 7Q/N434A_pcDNA3.4	1.268E-08	4.79E04	6.070E-04	0.9069
19D	3E10-D31N-IgG4CH- S228P/F234A/L235A/M2 52Y/S254T/T256E	5.00E-09	1.45E+05	7.28E-04	0.9633
19E	3E10-D31N-IgG4CH- S228P/F234A/L235A/H31 0Q_pcDNA3.4	6.58E-09	1.57E+05	1.03E-03	0.9584

【0470】 利用1:1結合動力學模型闡述親和力。R²值(基於1:1結合交互作用之實際測量擬合及預測結合擬合的測試)在可接受之參數範圍內(表3)。彼等測量係以Fc捕獲格式進行，其中3E10-D31N IgG4變體之每一者在AHC2 (抗人類Fc)生物感測器上被捕捉，接著分析3php-RNA的4點濃度滴定(62.5 nm、125 nm、250 nm及500 nm，以測量結合親和力。

【0471】 結果指明，3E10-D31N抗體與IgG4 Fc變體之親和力得以保留。

【0472】 **實例9：GFP mRNA在KPC同基因腫瘤模型中之功能性遞送**

【0473】 人源化3E10抗體構築體(V66)之等效性或優越性

與嵌合3E10 D31N之比較係藉由分析體內核酸有效負載功能性遞送模型而進行。

【0474】 第一項可比較性研究分析了GFP mRNA有效負載對小鼠皮下腫瘤的全身性靶向功能性遞送。先前的研究顯示了在MDA-MB-231模型中使用3E10 D31N靶向的功能性遞送(圖20A)。目前的研究使用皮下KPC腫瘤。每一鼠科世代以10:1之重量:重量比率(400:40ug)進行單次投劑。在24小時後，藉由IVIS分析腫瘤/正常組織之GFP表現。

【0475】 如圖20B所示，人源化3E10抗體構築體(V66)，而非嵌合3E10 D31N，會將GFP-mRNA遞送至KPC腫瘤。

【0476】 **實例10：GFP mRNA有效負載之靶向功能性遞送的腫瘤及正常組織表現**

【0477】 分別使用嵌合3E10 D31N及人源化3E10抗體(V66)分析腫瘤對比正常組織(腎臟、心臟、肝臟及骨骼肌)表現的GFP mRNA有效負載。mRNA之劑量為2 mg/kg，且抗體之劑量為20 mg/kg。

【0478】 如圖21所示，在投予V66-GFP mRNA之小鼠腫瘤及腎臟中偵測到GFP。據推測，功能性GFP腎臟表現可能係因靶向的ENT2遞送所致。此外，不存在肝臟GFP表現可能表明蛋白質分解代謝，而非ENT2靶向的遞送。

【0479】 **實例11：嵌合3E10 D31N及人源化3E10抗體(V66)在B16腫瘤模型中之可比較性**

【0480】 先前使用4:1莫耳比率之嵌合3E10 D31N:3p-hpRNA顯示出腫瘤鬱滯，所使用之抗體濃度為20 mg/kg，並以3至4天之間隔投予4劑。現有研究使用了與嵌合3E10 D31N及人源化3E10抗體(V66)相同的條件，以及治療對照(PBS)。在第10天投予第1劑、在第13天投予第2劑，且在第18天投予第3劑。研究持續30-35天。

【0481】 如圖21所示，在B16模型中，V66/3p-hpRNA在2劑之後證實與嵌合3E10-D31N/3p-hpRNA有可比較的抗腫瘤反應，其在第17天達到統計顯著性。

【0482】 實例12 :3E10-D31N單株抗體(V66)在C57BL/6小鼠中之藥物動力學(pK)評估

【0483】 在C57BL/6小鼠中進行3E10-D31N單株抗體(V66)的單一劑量及劑量遞增藥物動力學(pK)研究。抗體(V66)分別以25 mg/kg (第1組)、50 mg/kg (第2組)及100 mg/kg (第3組)之劑量向3組C57BL/6小鼠(36隻/組)投予。每組在每一時間點向三隻小鼠投予抗體(V66)劑量，每組記錄共12個時間點。在灌流後所分析之組織為肝臟、腎臟、心臟、腦部、腓腸肌、三頭肌及骨骼肌(三角肌)。血清及 meso scale (MSD)免疫試驗係用於偵測血清及所選組織中之抗體(V66)。

【0484】 圖23及24顯示三組中每一組的藥物動力學分析及彙整統計，C57BL/6小鼠在約1.7-2.1天之循環血清半衰期經計算為40-50小時。此外，對骨骼肌組織有穩健的分布，特別是二元肌，但也包含胃半胱胺酸和三頭肌，確認藉由3E10-D31N單株抗體(V66)靶向呈ENT2陽性的骨骼肌。在心臟組織中亦觀察到3E10-D31N單株抗體(V66)累積。值得注意的是，3E10-D31N單株抗體(V66)累積並保留在腦部，儘管低於所評估之其他組織。在肝臟及腎臟中亦偵測到(V66)之攝入及生物分佈。

【0485】 除非另有其他定義，否則本文使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者普遍理解之含義。本文所引用之出版品及其等所引用之材料係通過引用具體併入。

【0486】 熟悉本技術者將理解或能確定使用不超過常規的實驗方式，許多等同於本文所述之本發明特定實施例。此類等效物旨在涵蓋於以下申請專利範圍中。

【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en" dtdVersion="V1_3"
fileName="FCP069056_SEQ.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-05-04">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112107814</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-03-03</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>127689-5009-WO</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/316, 338</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-03-03</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">耶魯大學</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Yale University</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">昆捷諾 伊萊亞斯</InventorName>
  <InventorNameLatin>Elias Quijano</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">人源化3E10抗體、變體及其抗原結合片段
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>161</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSAASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id=" q6" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q8">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RGLLLDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q18">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASKSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YASYLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHSREFPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHSREFPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q24">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
    TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDTAMYECARRGLLLDYWGQGTTLTVSAASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALG
    CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
    HTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
    SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
    NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</INSDSeq_sequen
    ce>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q28">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKGPGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q30">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>BYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RGLLLDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q40">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLN IHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES  
GV  
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>  
</INSDSeq>  
</SequenceData>  
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >  
<INSDSeq>  
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>  
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>  
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>  
<INSDSeq_feature-table>  
<INSDFeature>  
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>  
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>  
<INSDFeature_qual>  
<INSDQualifier>  
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>  
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>  
</INSDQualifier>  
<INSDQualifier id="q44">  
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>  
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>  
</INSDQualifier>  
</INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
</INSDSeq_feature-table>  
<INSDSeq_sequence>RASKSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>  
</INSDSeq>  
</SequenceData>  
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >  
<INSDSeq>  
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>  
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>  
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>  
<INSDSeq_feature-table>  
<INSDFeature>  
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>  
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>  
<INSDFeature_qual>  
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q46">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASYLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHSREFPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q50">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q52">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q54">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSSSSTIYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```

<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q56">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASKSVSTSSYSYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASKTVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YASYLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

    <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q307">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be separately any amino
acid</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q308">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be separately any amino
acid</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSXSSTIYYADXVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q309">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q310">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be separately any amino
acid</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14..15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q311">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be separately any amino
acid</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASKXVSTSSYSYXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q312">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q313">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>X can be any amino acid</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YASYLXS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q314">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QYGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q315">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q316">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q317">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QYGMX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q318">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q319">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EYGMX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q320">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYAETVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q321">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q322">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is R or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYADTVXG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q323">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q324">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is R or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYAETVXG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q325">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q326">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XGLLLDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q327">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RGLLLEY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q328">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q329">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XGLLLEY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q330">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q331">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XASKSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q332">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q333">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is R or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASXSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q334">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```



```

<INSDQualifier id="q337">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q338">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is R or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XASXSVSTSSYSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q339">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q340">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q341">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XASKSVSTSSYSYMX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q342">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q343">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is R or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q344">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASXSVSTSSYSYMX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q345">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASYLDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q346">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier id="q347">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QXSREFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q348">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q349">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHSXEFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 54" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q350">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHSRDFPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 55" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q351">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q352">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q353">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QXSXEFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q354">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q355">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X is K or R</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QXSRDFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q356">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q357">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QHSXDFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q358">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q359">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is G or S</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q360">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is D or E</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q361">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>X is T or S</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q362">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSXSSTIYYAXXVXG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q363">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q364">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q365">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is D or E</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XGLLLXY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q366">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q367">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q368">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q369">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is T or S</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q370">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X is M or L</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q371">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K, R, H, or A</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XASXXVSTSSYSYXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q372">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q373">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is D, E, N, or Q</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASYLXS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q374">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q375">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q376">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is K, R, or H</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q377">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X is D or E</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QXSXXFPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q378">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGTLLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q379">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTLLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 66" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q380">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
    TVKGRFTISRDNKNSLYLQMTSLRAEDTAMYCARRGLLLDYWGQGTLLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q381">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMTSLRAEDTAMYICARRGLLLDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q382">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
```

```

<INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q383">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q384">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGTLLTVVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q385">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q386">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
    TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
    CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
    HTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
    SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
    NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
    ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q387">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMTSLRAEDTAMYICARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q388">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q389">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMNLSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q390">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
  TVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALG
  CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
  HTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
  NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
  ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q391">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q392">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSC I ILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK
GLEWVSY ISSGSST IYYADTVKGRFT I SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNH
KPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q393" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGWSC I ILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK
GLEWVAY ISSGSST IYYADTVKGRFT I SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNH
KPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

```

```
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q394">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK
GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLVTVVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q395">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSC I ILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEK
GLEWVAY ISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLT VTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q396">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK
GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q397">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK
GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH

```

KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q398">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MGWSCII LFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPEK
GLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 85" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q399">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q400">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q401">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q402">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q403">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q404">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 91" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q405">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q406">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>

```

```
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q407">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q408">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q409">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q410">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYAS
YLESGV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q411">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSC IILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
PGQPPKLLIYYASYLESGVPARFSGSGSFTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q412">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSC IILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
PGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPYKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q413">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSC IILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
PGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYCQHSREFPWTFFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPYKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q414">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
    PGQPPKLLIKYASYLESQVVPARFSGSGSGTDFLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
    PSDEQLKSGTASVVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ
    GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q415">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSC IILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
PGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPREKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>237</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..237</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q416">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSC IILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQK
PGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNFPREKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>89</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..89</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q417">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggagcaaaagcagggtgacaaagacataatggatccaaacactgtgtcaagctttcaggtag
attgctttctttggcatgtccgcaaac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q418">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ
PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q419">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ

```

```
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q420">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVKRVEESKYPPCPPAPEAAGGPGSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
VVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHAHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q421">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV
VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ
PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q422">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVTVPPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLQQDWWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ
PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHREALHNHTYTKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q423">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q424">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGPPKLLIKY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q425">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RVTITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGKAPKL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q426">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q427">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>X can be any residue, but preferentially a basic
residue (R or K)</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>

```

```

    <INSDQualifier id="q428">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be any residue, but preferentially a basic
residue (R or K)</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XRASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLXKY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q429">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKGPGSRKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>132</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..132</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q430">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQKPGQPPKLLIKYASYLES
GV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRADAAPGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q431">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q432">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q433">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL
    YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
    TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
    KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
    GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q434">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q435">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDSeq_sequence>GQSSRSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q436">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GQSSRSSSGGGSSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q437">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q438">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q439">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q440">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q441">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q442">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RADAAPGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q443">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPLESSGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q444">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atctaactgctgcgcccgaggaaaatactgtacggttaga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q445">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtggtggtggttgtggtggtggtgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q446">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gcgtggtgtgatctagatgtattggctgatcctagtcaggtacgc</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>78</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..78</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q447">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atccagagtgacgcagcatgccctagttactactactcttttttagcaaacgccctcgctttg
gacacggtggcttagt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>50</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..50</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q448">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aagggttggtgggtttatacaaattaattaattgtatggtatattt</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>44</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..44</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q449">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>accgggaggatagttcgggtggctgttcagggtctcctcccgggtg</INSDSeq_sequence
  >
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>88</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..88</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q450">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaccgcccaaatccctaagagtctgcacttgtcattttgtatatgtatttggttttggctc
tcacagacacactacacagcacatg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q451">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tctaaaaggattcttccaaggggatccaattcaaacagc</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>54</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..54</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q452">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggccgctcgaacacgagcatggtgcgtggacctaggatgacctgagtactgtcc</INSDSeq_
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q453">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggatggggagatccgttgagtaagcgggcgtgtctctctgccgccttgctatgggg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>48</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..48</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q454">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cactacagagggtgcgtctgtcccacgttgcatggggggttggcctg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q455">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggtggtggtggtttggtggtggtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q456">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agggcccgacgtgacggcacgtcggatatctcatgcgtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q457">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gcccgatgcattactgatcgtggtgtttgcttagccca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>64</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..64</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q458">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttttttttacattcctaagtctgaaacattacagcttgctacacgagaagagccgcatag
ta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>65</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..65</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q459">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDSeq_sequence>gggtcgtgtcggatccaggcagcagcgcatagccttgggagcgaggaaagcttctaaggtaac
gat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>65</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..65</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q460">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gggtcgtgtcggatccagctcgaaagtgggctggcgatgtgtcccgaagcttctaaggtaac
gat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>65</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..65</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q461">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggtcgtgtcggatcctgcaaggggggcagaggtttgacgcgagaaagcttctaaggtaac
gat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>88</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..88</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q462">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ctatagcaatggtacggtacttctctcaggtgggtgtatgtgggctccctttactgattgg
gtcaaaagtgcacgctactttgctaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q463">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggttgcatgccgtggggaggggggtgggttttatagcgtactcag</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q464">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttgggacggtgttaaacgaaaggggacgac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>44</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..44</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q465">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>aaaatgcatggagcgaaggtgtgggggataccaaccgcgccgtg</INSDSeq_sequence
  >
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>80</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..80</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q466">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgtgtgactcctgcaagcgggaagagggcaggggagggagggtgacgcggaagaggcaag
cagctgtatcttgtctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>44</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..44</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q467">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctctagttattgagttttcttttatgggtgggtgggggggttttt</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>58</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..58</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q468">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggagcagcgtggaggatatgctttccgaccgtgttcggtttgttataacgctgctcc</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>68</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..68</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q469">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttaaggagcagcgtggaggatatcgggtgtttatgggtgtctgtcttccctccagtttccttctg
cgcctt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q470">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q471">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTTCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q472">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q473">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q474">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
    KPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q475">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYDSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q476">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q477">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASLGDRATITCRASKTVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLES
GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含一輕鏈可變結構域(3E10-VL)及一重鏈可變結構域(3E10-VH)，其中：

該3E10-VL包含與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列，且

該3E10-VH包含與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【請求項2】如請求項1之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一輕鏈(3E10-LC)及一重鏈(3E10-HC)，其中：

該3E10-LC包含與選自由3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:91)、3E10-LC-h2m (SEQ ID NO:92)、3E10-LC-h3m (SEQ ID NO:93)、3E10-LC-h4m (SEQ ID NO:94)、3E10-LC-h5m (SEQ ID NO:95)及3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列，且

該3E10-HC包含與選自由3E10-HC-h1m (SEQ ID NO:71)、3E10-HC-h2m (SEQ ID NO:72)、3E10-HC-h3m (SEQ ID NO:73)、3E10-HC-h4m (SEQ ID NO:74)、3E10-HC-h5m (SEQ ID NO:75)、3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)及3E10-HC-h7m (SEQ ID NO:77)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【請求項3】如請求項1之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段包含一輕鏈(3E10-LC)及一重鏈(3E10-HC)，其中：

該3E10-LC包含與選自由3E10-LC-h1m (SEQ ID NO:97)、3E10-LC-h2 (SEQ ID NO:98)、3E10-LC-h3 (SEQ ID NO:99)、3E10-LC-h4 (SEQ ID NO:100)、3E10-LC-h5 (SEQ ID NO:101)及3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)所組成群組之胺基酸序列至少97%一致的胺基酸序列，且

該3E10-HC包含與選自由3E10-HC-h1 (SEQ ID NO:78)、3E10-HC-h2 (SEQ ID NO:79)、3E10-HC-h3 (SEQ ID NO:80)、3E10-HC-h4 (SEQ ID NO:81)、3E10-HC-h5 (SEQ ID NO:82)、3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)及3E10-HC-h7 (SEQ ID NO:84)所組成群組之胺基酸序列至少95%一致的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項7】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項8】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，

其中該3E10-VL (SEQ ID NO:8)包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項11】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項12】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項13】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項14】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項15】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項16】如請求項1至9中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項17】如請求項1至3中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片

段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列，且該3E10-VL包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)至少97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項18】 如請求項17之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)之胺基酸序列，且該3E10-VL包含3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)之胺基酸序列。

【請求項19】 如請求項17之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-HC包含3E10-HC-h6m (SEQ ID NO:76)之胺基酸序列，且該3E10-LC包含3E10-LC-h6m (SEQ ID NO:96)之胺基酸序列。

【請求項20】 如請求項17之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-HC包含3E10-HC-h67 (SEQ ID NO:83)之胺基酸序列，且該3E10-LC包含3E10-LC-h6 (SEQ ID NO:102)之胺基酸序列。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含一組互補決定區(CDR)，其相對於一組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過7、6、5、4、3、2或1個胺基酸取代。

【請求項22】 如請求項1至20中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含一組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)、3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR。

【請求項23】 一種人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含一3E10-VL

及一3E10-VH，其中該3E10-VL)包含：

一胺基酸序列，其與選自由3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)、3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)、3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)、3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)、3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致，

一或多個胺基酸殘基，其根據Kabat編號，選自3E10-VL之第15號位置之脯胺酸(Pro)、第22號位置之蘇胺酸(Thr)、第49號位置之酪胺酸(Tyr)、第74號位置之Thr、第76號位置之天門冬醯胺酸(Asn)、第80號位置之丙胺酸(Ala)、第81號位置之Asn、第83號位置之Thr、第85號位置之Asn及第104號位置之纈胺酸(Val)，及

一組3E10-VL CDR，其相對於一組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代；且

其中該3E10-VH包含：

一胺基酸序列，其與選自由3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)、3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)、3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)、3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)、3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)、3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)及3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)所組成群組之胺基酸序列至少90%一致，

一或多個胺基酸殘基，其根據Kabat編號，選自3E10-VH之第13號位置之麩醯胺酸(Gln)、第18號位置之白胺酸(Leu)、第19號位置之精胺酸(Arg)、第42號位置之甘胺酸(Gly)、第49號位置之絲胺酸(Ser)、第77號位置之Ser、第79號位置之酪胺酸(Tyr)、第82號位置之Asn、第84號位置之Ala、第89號位置之Val、第108號位置之白胺酸(Leu)、第109號位置之Val及第113號位置之Ser；以及

一組3E10-VH CDR，其相對於一組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID

NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，總共具有不超過6個胺基酸取代。

【請求項24】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項25】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項26】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項27】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項28】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL包含與3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項29】 如請求項23之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VL (SEQ ID NO:8)包含與3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項30】 如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項31】 如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片

段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項32】如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項33】如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項34】如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項35】如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項36】如請求項23至29中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該3E10-VH包含與3E10-VH-h7 (SEQ ID NO:70)至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項37】如請求項23至36中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中相對於該組具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列的CDR，該組3E10-VL CDR總共具有不超過5、4、3、2或1個胺基酸取代。

【請求項38】如請求項23至36中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該組3E10-VL CDR具有3E10-VL-CDR1 (SEQ ID NO:9)、3E10-VL-CDR2 (SEQ ID NO:10)、3E10-VL-CDR3 (SEQ ID NO:11)之胺基酸序列。

【請求項39】如請求項23至38中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中相對於該組具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列的CDR，該組3E10-VH CDR總共具有不超過5、4、3、2或1個胺基酸取代。

【請求項40】如請求項23至38中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該組VH CDR具有3E10-VH-CDR1_D31N (SEQ ID NO:15)、3E10-VH-CDR2 (SEQ ID NO:4)及3E10-VH-CDR3 (SEQ ID NO:5)之胺基酸序列。

【請求項41】如請求項1至40中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VL之第49號位置之離胺酸(Lys)殘基。

【請求項42】如請求項1至41中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VL之第81號位置之麩胺酸(Glu)殘基。

【請求項43】如請求項1至42中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第18號位置之精胺酸(Arg)殘基。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第19號位置之Lys殘基。

【請求項45】如請求項1至44中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第49號位置之丙胺酸(Ala)殘基。

【請求項46】如請求項1至45中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VL之第15號位置之脯胺酸(Pro)殘基。

【請求項47】如請求項1至46中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VL之第104號位置之纈胺酸(Val)殘基。

【請求項48】如請求項1至47中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第13號位置之麩醯胺酸(Gln)殘基。

【請求項49】如請求項1至48中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片

段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第108號位置之白胺酸(Leu)殘基。

【請求項50】如請求項1至49中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第109號位置之Val殘基。

【請求項51】如請求項1至50中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其根據Kabat編號，包含3E10-VH之第113號位置之絲胺酸(Ser)殘基。

【請求項52】如請求項1至51中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUAUAUGGAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAUGUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有弱結合親和力。

【請求項53】如請求項1至51中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUAUAUGGAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAUGUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有中度結合親和力。

【請求項54】如請求項1至51中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段對具有核苷酸序列5'-pppGGAGCAAAGCAGGGUGACAAAGACAUAUAUGGAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAUGUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)之3p-hpRNA RIG-I促效劑具有強結合親和力。

【請求項55】如請求項1至54中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括一可結晶片段(Fc)區。

【請求項56】如請求項55之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該Fc區係選自由人類IgG1 Fc區、人類IgG2a Fc區、人類IgG2b Fc區、人類IgG3 Fc區

及人類IgG4 Fc區組成之群組。

【請求項57】如請求項56之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人類Fc區為IgG1 Fc區。

【請求項58】如請求項56之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人類Fc區為IgG4 Fc區。

【請求項59】如請求項56至58中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第234號位置之丙胺酸及第235號位置之丙胺酸。

【請求項60】如請求項56至58中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第234號位置之丙胺酸及第235號位置之麩胺酸。

【請求項61】如請求項56至60中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第297號位置之天門冬胺酸。

【請求項62】如請求項56至61中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第228號位置之脯胺酸。

【請求項63】如請求項56至62中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第307號位置之麩醯胺酸及第434號位置之丙胺酸。

【請求項64】如請求項56至63中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第252號位置之甲硫胺酸、第254號位置之蘇胺酸及第256號位置之麩胺酸。

【請求項65】如請求項56至64中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中根據Kabat編號，該人類Fc區包含第310號位置之麩醯胺酸。

【請求項66】如請求項1至65中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片

段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包括一重鏈恆定結構域(CH1)。

【請求項67】如請求項66之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該CH1係選自由人類 γ 1 CH1、人類 γ 2 CH1、人類 γ 3 CH1及人類 γ 4 CH1組成之群組。

【請求項68】如請求項1至67中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段進一步包含一輕鏈恆定結構域(CL)。

【請求項69】如請求項68之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該CL係選自由人類 λ CL及人類 κ CL組成之群組。

【請求項70】如請求項1至54中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段為單鏈Fv (scFv)或抗原結合片段(Fab)。

【請求項71】如請求項1至70中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段係共價連接至治療性部分。

【請求項72】如請求項71之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該治療性部分為治療性多核苷酸。

【請求項73】如請求項71之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該治療性部分為治療性多胜肽。

【請求項74】如請求項71之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該治療性部分為細胞毒性部分。

【請求項75】如請求項71之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該治療性部分為化學治療性部分。

【請求項76】如請求項1至70中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其中該人源化3E10抗體或其抗原結合片段係共價連接至可偵測部分。

【請求項77】一種人源化3E10抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下所組成群組之3E10-VL及3E10-VH的組合：

3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)及3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64) ，
3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)及3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65) ，
3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)及3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66) ，
3E10-VL-h1 (SEQ ID NO:85)及3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67) ，
3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)及3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64) ，
3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)及3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65) ，
3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)及3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66) ，
3E10-VL-h2 (SEQ ID NO:86)及3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67) ，
3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)及3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64) ，
3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)及3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65) ，
3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)及3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66) ，
3E10-VL-h3 (SEQ ID NO:87)及3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67) ，
3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)及3E10-VH-h1 (SEQ ID NO:64) ，
3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)及3E10-VH-h2 (SEQ ID NO:65) ，
3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)及3E10-VH-h3 (SEQ ID NO:66) ，
3E10-VL-h4 (SEQ ID NO:88)及3E10-VH-h4 (SEQ ID NO:67) ，
3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68) ，
3E10-VL-h5 (SEQ ID NO:89)及3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69) ，
3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)及3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68) ，
3E10-VL-h6 (SEQ ID NO:90)及3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69) ，
3E10-VL-h7 (SEQ ID NO:91)及3E10-VH-h5 (SEQ ID NO:68) ， 及
3E10-VL-h7 (SEQ ID NO:91)及3E10-VH-h6 (SEQ ID NO:69) 。

【請求項78】一種包含以下非共價複合物之組成物，(i)如請求項1至77中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，及(ii)多核苷酸。

【請求項79】如請求項78之組成物，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與多核苷酸(ii)的莫耳比率為至少2:1、至少5:1、至少20:1、至少50:1或至少100:1。

【請求項80】如請求項78或79之組成物，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與多核苷酸(ii)的莫耳比率為不超過200:1或不超過100:1。

【請求項81】如請求項78之組成物，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與多核苷酸(ii)的莫耳比率為2:1至50:1，且其中該多核苷酸長度不超過2000個核苷酸。

【請求項82】如請求項78之組成物，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與多核苷酸(ii)的莫耳比率為2:1至30:1，且其中該多核苷酸長度不超過1000個核苷酸。

【請求項83】如請求項78之組成物，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與多核苷酸(ii)的莫耳比率為20:1至200:1，且其中該多核苷酸長度為至少2000個核苷酸。

【請求項84】一種包含以下共價複合物之組成物，(i)如請求項1至77中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，及(ii)多核苷酸、多胜肽或化學劑。

【請求項85】如請求項78至84中任一項之組成物，其中該多核苷酸為治療性多核苷酸。

【請求項86】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸為多核苷酸免疫刺激劑。

【請求項87】如請求項86之組成物，其中該多核苷酸免疫刺激劑為能刺激樣式辨識受體(PRR)之多核苷酸配體。

【請求項88】如請求項87之組成物，其中該PRR為視網酸誘導基因I (RIG-I)。

【請求項89】如請求項87之組成物，其中該多核苷酸配體包含5'三磷酸及雙股RNA。

【請求項90】如請求項87之組成物，其中該多核苷酸配體包含核酸序列5'-pppGGAGCAAAAGCAGGGUGACAAAGACAUAUAUGGAUCCAAACACUGUGUCAAGCUUUCAGGUAGAUUGCUUUCUUUGGCAUGUCCGCAAAC-3' (SEQ ID NO:103)。

【請求項91】如請求項87之組成物，其中該多核苷酸配體包含3'磷酸及髮夾RNA。

【請求項92】如請求項87之組成物，其中該PRR為類鐸受體(TLR)。

【請求項93】如請求項92之組成物，其中該TLR為TLR3、TLR7、TLR8或TLR9。

【請求項94】如請求項87之組成物，其中該PRR為黑色素瘤分化相關蛋白5 (MDA5)。

【請求項95】如請求項86之組成物，其中該多核苷酸免疫刺激劑為能刺激環-GMP-AMP-合成酶(cGAS)之多核苷酸配體。

【請求項96】如請求項86之組成物，其中該多核苷酸免疫刺激劑為能刺激干擾素基因刺激劑(STING)之多核苷酸配體。

【請求項97】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸為編碼用於癌症療法之蛋白質或胜肽的DNA或mRNA。

【請求項98】如請求項97之組成物，其中該用於癌症療法之蛋白質或胜肽為腫瘤抗原。

【請求項99】如請求項98之組成物，其中該腫瘤抗原係選自腫瘤相關抗原、致癌病毒蛋白抗原、新生抗原及衍生自癌症生殖系基因之抗原。

【請求項100】如請求項99之組成物，其中該腫瘤抗原係衍生自選自以下者的蛋白質：葉酸受體、HER2、乳頭狀瘤病毒致癌蛋白E6及乳頭狀瘤病毒致癌蛋白E7癌胚抗原(CEA)、黏蛋白1、EGFR、T細胞識別之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)、 β -人類絨毛膜促性腺激素(β -hCG)、威爾姆氏腫瘤抗原1 (WT1)、生存素(survivin)、MAGE3、p53、環狀指樣蛋白43及外粒線體膜移位酶34 (TOMM34)、前列腺特異性抗原(PSA)-TRICOM、及KRAS。

【請求項101】如請求項99之組成物，其中該腫瘤抗原為新生抗原，其衍生自選自BRCA1、BRCA2、BRAF、KRAS、EGFR、IDH1、PIK3CA、ROS1、HLA、JAK1、JAK2、PARK2、ATM、p53、TP53、erbB2交互作用蛋白(ERBB2IP)、 β -2-微球蛋白(β 2m)、週期蛋白依賴性激酶抑制劑2A (CDKN2A)、交替讀框蛋白(ARF)及週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)的突變體蛋白。

【請求項102】如請求項99之組成物，其中該腫瘤抗原為衍生自癌症生殖系基因之抗原，其選自MAGEA1、MAGEA2、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA8、MAGEA9、MAGEA10、MAGEA11、MAGEA12、BAGE、BAGE2、BAGE3、BAGE4、BAGE5、MAGEB1、MAGEB2、MAGEB5、MAGEB6、MAGEB3、MAGEB4、GAGE1、GAGE2A、GAGE3、GAGE4、GAGE5、GAGE6、GAGE7、GAGE8、SSX1、SSX2、SSX2b、SSX3、SSX4、CTAG1B、LAGE-1b、CTAG2、MAGEC1、MAGEC3、SYCP1、BRDT、MAGEC2、SPANXA1、SPANXB1、SPANXC、SPANXD、SPANXN1、SPANXN2、SPANXN3、SPANXN4、SPANXN5、XAGE1D、XAGE1C、XAGE1B、XAGE1、XAGE2、XAGE3、XAGE-3b、XAGE-4/RP11-167P23.2、XAGE5、DDX43、SAGE1、ADAM2、PAGE5、CT16.2、PAGE1、PAGE2、PAGE2B、PAGE3、PAGE4、LIPI、VENTXP1、IL13RA2、TSP50、CTAGE1、CTAGE-2、CTAGE5、SPA17、ACRBP、CSAG1、CSAG2、DSCR8、MMA1b、DDX53、CTCFL、LUZP4、CASC5、TFDP3、JARID1B、

LDHC、MORC1、DKKL1、SPO11、CRISP2、FMR1NB、FTHL17、NXF2、TAF7L、TDRD1、TDRD6、TDRD4、TEX15、FATE1、TPTE、CT45A1、CT45A2、CT45A3、CT45A4、CT45A5、CT45A6、HORMAD1、HORMAD2、CT47A1、CT47A2、CT47A3、CT47A4、CT47A5、CT47A6、CT47A7、CT47A8、CT47A9、CT47A10、CT47A11、CT47B1、SLCO6A1、TAG、LEMD1、HSPB9、CCDC110、ZNF165、SPACA3、CXorf48、THEG、ACTL8、NLRP4、COX6B2、LOC348120、CCDC33、LOC196993、PASD1、LOC647107、TULP2、CT66/AA884595、PRSS54、RBM46、CT69/BC040308、CT70/BI818097、SPINLW1、TSSK6、ADAM29、CCDC36、LOC440934、SYCE1、CPXCR1、TSPY3、TSGA10、HIWI、MIWI、PIWI、PIWIL2、ARMC3、AKAP3、Cxorf61、PBK、C21orf99、OIP5、CEP290、CABYR、SPAG9、MPHOSPH1、ROPN1、PLAC1、CALR3、PRM1、PRM2、CAGE1、TTK、LY6K、IMP-3、AKAP4、DPPA2、KIAA0100、DCAF12、SEMG1、POTED、POTEE、POTEA、POTEG、POTEB、POTEC、POTEH、GOLGAGL2 FA、CDCA1、PEPP2、OTOA、CCDC62、GPATCH2、CEP55、FAM46D、TEX14、CTNNA2、FAM133A、LOC130576、ANKRD45、ELOVL4、IGSF11、TMEFF1、TMEFF2、ARX、SPEF2、GPAT2、TMEM108、NOL4、PTPN20A、SPAG4、MAEL、RQCD1、PRAME、TEX101、SPATA19、ODF1、ODF2、ODF3、ODF4、ATAD2、ZNF645、MCAK、SPAG1、SPAG6、SPAG8、SPAG17、FBXO39、RGS22、週期蛋白A1、C15orf60、CCDC83、TEKT5、NR6A1、TMPRSS12、TPPP2、PRSS55、DMRT1、EDAG、NDR、DNAJB8、CSAG3B、CTAG1A、GAGE12B、GAGE12C、GAGE12D、GAGE12E、GAGE12F、GAGE12G、GAGE12H、GAGE12I、GAGE12J、GAGE13、LOC728137、MAGEA2B、MAGEA9B/LOC728269、NXF2B、SPANXA2、SPANXB2、SPANXE、SSX4B、SSX5、SSX6、SSX7、SSX9、TSPY1D、TSPY1E、TSPY1F、TSPY1G、TSPY1H、TSPY1I、TSPY2及XAGE1E。

【請求項103】如請求項97之組成物，其中該用於癌症療法之蛋白質或胜肽為細胞介素。

【請求項104】如請求項103之組成物，其中該細胞介素係選自IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IFN- γ 、IL-18、IL-15、IL-2、TNF- α 、IL-10、TGF- β 、CSF-1、CCL2、CCL3、CCL5及VEGF。

【請求項105】如請求項97至104中任一項之組成物，其中該治療性多核苷酸為非複製性之經修飾或未經修飾mRNA。

【請求項106】如請求項97至104中任一項之組成物，其中該治療性多核苷酸為自擴增mRNA。

【請求項107】如請求項97至104中任一項之組成物，其中該治療性多核苷酸為編碼該蛋白質或胜肽之質體。

【請求項108】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸為表現調節多核苷酸。

【請求項109】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為siRNA。

【請求項110】如請求項109之組成物，其中該siRNA靶向一基因之mRNA轉錄本，該基因選自KRAS、ERBB2/HER2、VEGF、SOCS1、PLK1及BCL2。

【請求項111】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為miRNA。

【請求項112】如請求項111之組成物，其中該miRNA係選自miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-20b、miR-21、miR-28、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-125b、miR-130b、miR-138、miR-138-5p、miR-155、miR-195、miR-197、miR-200、miR-210、miR-221、miR-222、miR-424、miR-497、miR-503及miR-513。

【請求項113】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為小型活化RNA (saRNA)。

【請求項114】如請求項113之組成物，其中該saRNA靶向CEBPA基因之啟

動子區。

【請求項115】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為安塔夠妙(antagomir)。

【請求項116】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為反義寡核苷酸。

【請求項117】如請求項108之組成物，其中該表現調節多核苷酸為圈套(decoy)寡核苷酸。

【請求項118】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸編碼基因體編輯效應物。

【請求項119】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸編碼鋅指核酸酶。

【請求項120】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸編碼類轉錄活化物之效應物核酸酶(TALEN)。

【請求項121】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸編碼包含Cas蛋白及導引RNA之CRISPR系統。

【請求項122】如請求項85之組成物，其中該治療性多核苷酸為效應物多核苷酸。

【請求項123】如請求項122之組成物，其中該效應物多核苷酸為適體。

【請求項124】如請求項123之組成物，其中該適體係選自PSMA適體、HER2適體、MUC1適體、CD117適體、PTK7適體、CTLA-4適體、TLS11a適體、PD-1適體、PD-1適體、Macugen適體、AS1411、Sgc8、TD05、ARC1779、a-凝血酶(TBA)、Macugen、E10030、AS1411、ARC1779、NU172、NOX-A12、NOX-E36、NOX-H94、ARC1905、REG1、ARC19499、AS1411、AS1411、EpCAM、A10-3-J1、Sgc8c、TSA14、5TR1、Endo28、EGFR、A10、Sgc8c、AS1411、NOX-A12、

KH1C12、K19、TD05、AS1411、HB5、HeA2_3、H2、S6、SYL3C、APTA-12、M17、S-1、SL2B、CAA01、CA50 A02、CA72-4 A01、APT-43、TA6、CA125.1、Apt928、R13、HF3-58及HA5-68。

【請求項125】如請求項122之組成物，其中該效應物多核苷酸為核糖核酸酵素。

【請求項126】如請求項125之組成物，其中該核糖核酸酵素靶向人類端粒酶反轉錄酶(hTERT) RNA。

【請求項127】如請求項84之組成物，其中該化學劑係選自由以下者組成之群組：DNA損傷誘導劑、DNA修復抑制劑、免疫調節分子、烷化劑、微管抑制劑、免疫查核點抑制劑、血管生成抑制劑、過繼性免疫療法及拓樸異構酶抑制劑。

【請求項128】如請求項84之組成物，其中該化學劑為抗腫瘤藥物。

【請求項129】如請求項84之組成物，其中該化學劑係選自由以下者組成之群組：類美登素(maytansinoid)、苯并二氮呋、澳瑞他汀(auristatin)、替康(tecan)、類紫杉醇(taxoid)、CC-1065、(4S)-4,11-二乙基-4,9-二羥基-1,4-二氫-3H,14H-哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-二酮(SN38)、依沙替康(exatecan)、單甲基澳瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE)、單甲基澳瑞他汀F (monomethyl auristatin F, MMAE)、吡咯并苯并二氮呋(pyrrolobenzodiazepine, PBD)、蛋白水解標靶嵌合體(PROteolysis TArgeting Chimera, PROTAC)、德魯替康(deruxtecan, Dxd)、卡奇黴素(calicheamicin)、倍癌黴素(duocarmycin)、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、PNU-159682、NMS249、IMGN Camp 1、倍癌黴素羥基苯甲醯胺氮雜吡啶(duocarmycin hydroxybenzamide azaindole, DUBA)及其前驅藥。

【請求項130】如請求項84之組成物，其中該化學劑為類美登素。

【請求項131】如請求項84之組成物，其中該化學劑為N(2')-去乙酰基

-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)。

【請求項132】如請求項84之組成物，其中該化學劑為N2'-去乙醯基-N2'-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)美登素(DM4)。

【請求項133】如請求項84之組成物，其中該化學劑為(4S)-4,11-二乙基-4,9-二羥基-1,4-二氫-3H,14H-哌喃并[3',4':6,7]呋啉并[1,2-b]喹啉-3,14-二酮(SN38)。

【請求項134】如請求項84之組成物，其中該化學劑為PNU-159682。在一些實施例中，治療劑為PNU-159682。

【請求項135】如請求項84之組成物，其中該化學劑為NMS249。

【請求項136】一種用於治療有需求受試者之癌症的方法，該方法包含向該受試者投予一治療上有效量之如請求項1至77中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【請求項137】一種用於治療有需求受試者之癌症的方法，該方法包含向該受試者投予一治療上有效量之如請求項78至135中任一項之組成物。

【請求項138】如請求項136或137之方法，其中該癌症為上皮癌(carcinoma)、肉瘤、母細胞瘤、乳頭狀瘤或腺瘤。

【請求項139】如請求項136或137之方法，其中該癌症為轉移性癌症。

【請求項140】如請求項136至139中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下者組成之群組：膀胱癌、血液癌、腦癌、乳腺癌、骨癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、內分泌癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、肝膽癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌及子宮癌。

【請求項141】如請求項140之方法，其中該癌症為皮膚癌，其選自由基底細胞癌、鱗狀細胞癌及黑色素瘤組成之群組。

【請求項142】如請求項141之方法，其中該癌症為黑色素瘤。

【請求項143】如請求項136至139中任一項之方法，其中該癌症為中樞神經

系統之癌症。

【請求項144】如請求項143之方法，其中該癌症為神經上皮腦或脊髓瘤，其選自由髓母細胞瘤、星形細胞瘤、寡樹突神經膠質細胞瘤、寡星形細胞瘤、腦室膜瘤、脈絡叢瘤、神經元或混合神經元膠質細胞瘤、松果體區瘤、胚瘤或其他未分類之神經上皮瘤組成之群組。

【請求項145】如請求項136至144中任一項之方法，其中該投予係藉由非經口(parenteral)投予。

【請求項146】如請求項145之方法，其中該非經口投予為肌肉投予、靜脈投予或皮下投予。

【請求項147】如請求項136之方法，其中該癌症為黑色素瘤，且該投予係藉由非經口投予。

【請求項148】一種用於治療有需求受試者之骨骼肌疾病的方法，該方法包含：

向該受試者投予一治療上有效量之組成物，該組成物包含以下複合物：(i)如請求項1至77中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段，及(ii)編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA。

【請求項149】如請求項148之方法，其中該mRNA編碼肌肉萎縮蛋白(DMD)。

【請求項150】如請求項148之方法，其中該投予係藉由靜脈投予或皮下投予。

【請求項151】如請求項148至150中任一項之方法，其中該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA係共價結合(conjugated)至該人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【請求項152】如請求項148至150中任一項之方法，其中該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA係非共價結合(bound)至該人源化3E10抗體

或其抗原結合片段。

【請求項153】如請求項152之方法，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA (ii)的莫耳比率為至少2:1、至少5:1、至少20:1、至少50:1或至少100:1。

【請求項154】如請求項152或153之方法，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA (ii)的莫耳比率為不超過200:1或不超過100:1。

【請求項155】如請求項152之方法，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA (ii)的莫耳比率為2:1至50:1，且其中該多核苷酸長度不超過2000個核苷酸。

【請求項156】如請求項152之方法，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA (ii)的莫耳比率為2:1至30:1，且其中該多核苷酸長度不超過1000個核苷酸。

【請求項157】如請求項152之方法，其中該組成物中之人源化3E10抗體或其抗原結合片段(i)與該編碼在遺傳性骨骼肌疾病中經突變之蛋白質的mRNA (ii)的莫耳比率為20:1至200:1，且其中該多核苷酸長度為至少2000個核苷酸。

【請求項158】一種多核苷酸，其編碼如請求項1至77中任一項之人源化3E10抗體或其抗原結合片段。

【請求項159】一種宿主細胞，其具有如請求項158之多核苷酸組成物。

【發明圖式】

WT 3E10 抗體序列

>3E10-HC

EVQLVESGGGLV^KPGGSRKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAK
NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMH^EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO:1)

>3E10-VH

EVQLVESGGGLV^KPGGSRKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAK
NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:2)

>3E10-VH-CDR1

DYGMH (SEQ ID NO:3)

>3E10-VH-CDR2

YISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO:4)

>3E10-VH-CDR3

RGLLLDY (SEQ ID NO:5)

>3E10-HC-SP

MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:6)

>3E10-LC

DIVLTQSPASLA^VSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMH^WYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGV^PARFSGSGSGTDFT
LNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPS^VFIFPPSDEQLKSGTASV^VCLLN^NFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSK^DSTYLSSTLTLSKADY^EKHKVYACEVTHQGLSSPVT^KSFNRGEC (SEQ ID
NO:7)

>3E10-VL

DIVLTQSPASLA^VSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMH^WYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGV^PARFSGSGSGTDFT
LNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:8)

>3E10-VL-CDR1

RASKSVSTSSYSYMH (SEQ ID NO:9)

>3E10-VL-CDR2

YASYLES (SEQ ID NO:10)

>3E10-VL-CDR3

QHSREFPWT (SEQ ID NO:11)

>3E10-LC-SP

MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:12)

【圖 1】

D31N 3E10 抗體序列

>3E10-HC_D31N

EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLF
 LQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSAASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:13)

>3E10-VH_D31N

EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLF
 LQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:14)

>3E10-VH-CDR1_D31N

NYGMH (SEQ ID NO:15)

>3E10-VH-CDR1a

XYGMH, 其中 X 為 D 或 N (SEQ ID NO:16)

>3E10-VH-CDR2_D31N

YISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO:17)

>3E10-VH-CDR3_D31N

RGLLLDY (SEQ ID NO:18)

>3E10-HC-SP_D31N

MGWSCIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:19)

>3E10-VL_D31N

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIIH
 PVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:20)

>3E10-VL-VR_D31N

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIIH
 PVEEEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:21)

>3E10-VL-CDR1_D31N

RASKSVSTSSYSYMH (SEQ ID NO:22)

>3E10-VL-CDR2_D31N

YASYLES (SEQ ID NO:23)

>3E10-VL-CDR3_D31N

QHSREFPWT (SEQ ID NO:24)

>3E10-LC-SP_D31N

MGWSCIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:25)

【圖 2A】

其他已知之 3E10 CDR 變體

3E10-VH-CDR2 變體3E10-VH-CDR2.1 YISSGSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:26)3E10-VH-CDR2.2 YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:27)3E10-VL-CDR1 變體3E10-VL-CDR1.1 RASKSVSTSSYSYLA (SEQ ID NO:28)3E10-VL-CDR1.2 RASKTVSTSSYSYMH (SEQ ID NO:29)3E10-VL-CDR2 變體3E10-VL-CDR2.1 YASYLQS (SEQ ID NO:30)

【圖 2B】

另外考量 3E10 CDR 變體

3E10-VH-CDR2 變體3E10-VH-CDR2.3 YISSX₁SSTIYYADX₂VKG, 其中:X₁及 X₂分別為任何胺基酸(SEQ ID NO:31)3E10-VL-CDR1 變體3E10-VL-CDR1.3 RASKX₁VSTSSYSYX₂X₃, 其中:X₁、X₂及 X₃分別為任何胺基酸(SEQ ID NO:32)3E10-VL-CDR2 變體3E10-VL-CDR2.2 YASYLX₁S, 其中:X₁為任何胺基酸(SEQ ID NO:33)

【圖 2C】

人源化 3E10 重鏈可變區

>3E10-VH-h1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:64)

>3E10-VH-h2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:65)

>3E10-VH-h3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:66)

>3E10-VH-h4

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:67)

>3E10-VH-h5

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:68)

>3E10-VH-h6

EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:69)

>3E10-VH-h7

EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTI
SRDNAKNTLFLQMTSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:70)

【圖 5】

人源化 3E10 重鏈(不含訊息胜肽)

>3E10-HC-h1m

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:71)

>3E10-HC-h2m

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN
SLRAEDTAMYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:72)

>3E10-HC-h3m

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMT
SLRAEDTAMYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:73)

>3E10-HC-h4m

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMT
SLRAEDTAMYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:74)

>3E10-HC-h5m

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMN
SLRAEDTAVYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:75)

>3E10-HC-h6m

EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMN
SLRAEDTAVYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:76)

>3E10-HC-h7m

EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMT
SLRAEDTAVYYCARRGLLLLDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:77)

【圖 6】

人源化 3E10 重鏈(含有訊息胜肽)

>3E10-HC-h1

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:78)

>3E10-HC-h2

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:79)

>3E10-HC-h3

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNSLYLQMNLSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:80)

>3E10-HC-h4

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNSLYLQMTSLRAEDTAMYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:81)

>3E10-HC-h5

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNTLFLQMNLSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:82)

>3E10-HC-h6

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNTLFLQMNLSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:83)

>3E10-HC-h7

MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVK
 GRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRAEDTAVYYCARRGLLLDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:84)

【圖 7】

人源化 3E10 輕鏈可變區

>3E10-VL-h1

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIYYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:85)

>3E10-VL-h2

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIKYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86)

>3E10-VL-h3

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIKYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:87)

>3E10-VL-h4

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIKYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:88)

>3E10-VL-h5

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIKYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLNHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:89)

>3E10-VL-h6

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPLLIKYASYLESVGPARGSGSG
SGTDFTLNHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:90)

【圖 8】

人源化 3E10 輕鏈(不含訊息胜肽)

>3E10-LC-h1m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:91)

>3E10-LC-h2m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:92)

>3E10-LC-h3m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:93)

>3E10-LC-h4m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:94)

>3E10-LC-h5m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLNHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:95)

>3E10-LC-h6m

DIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASYLESVGPARGFSGSG
SGTDFTLNHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO:96)

【圖 9】

人源化 3E10 輕鏈(含有訊息胜肽)

>3E10-LC-h1

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IYYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:97)

>3E10-LC-h2

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IKYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:98)

>3E10-LC-h3

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IKYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:99)

>3E10-LC-h4

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IKYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLTINPVEAEDAATYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:100)

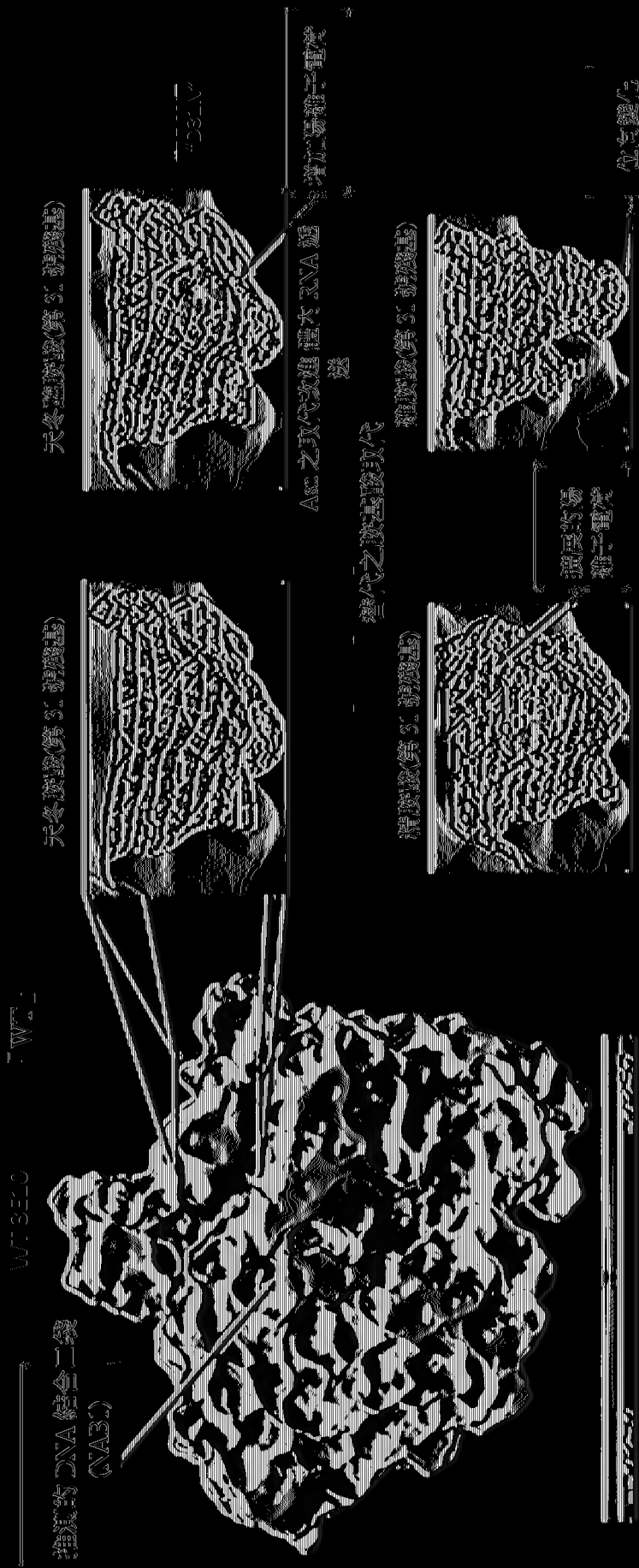
>3E10-LC-h5

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IKYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLNHPVEAEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:101)

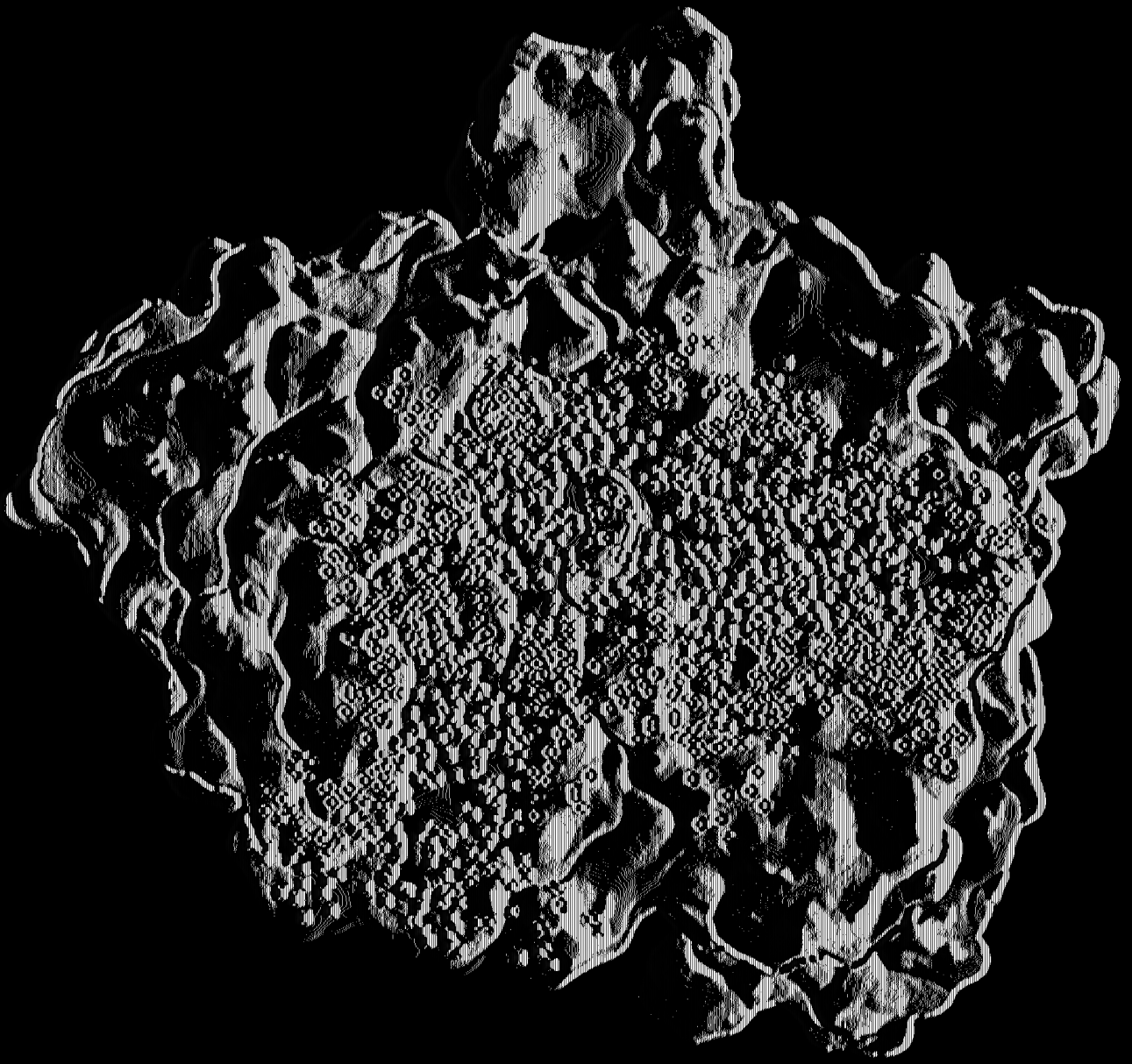
>3E10-LC-h6

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASKSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLL
IKYASYLESQVGPARGSGSGSGTDFTLNHPVEEEDTANYYCQHSREFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:102)

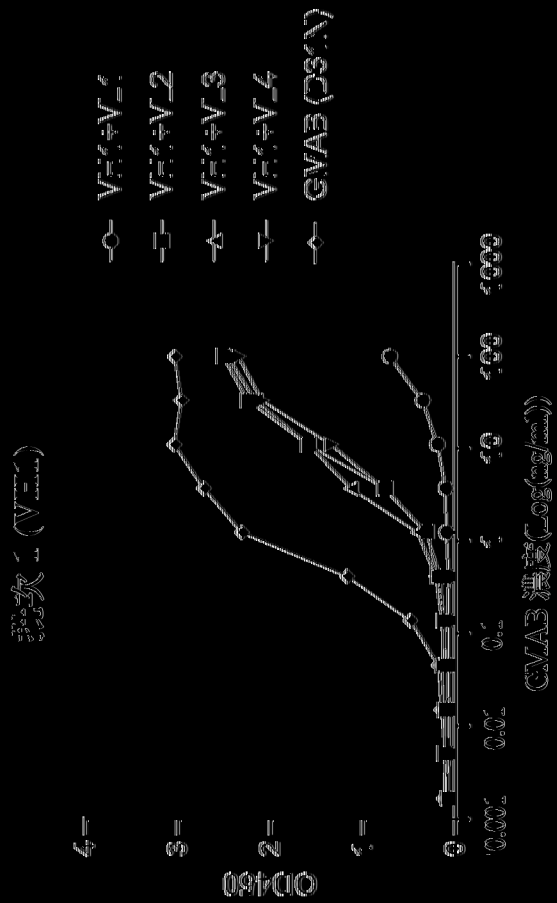
【圖 10】



【圖 11A】

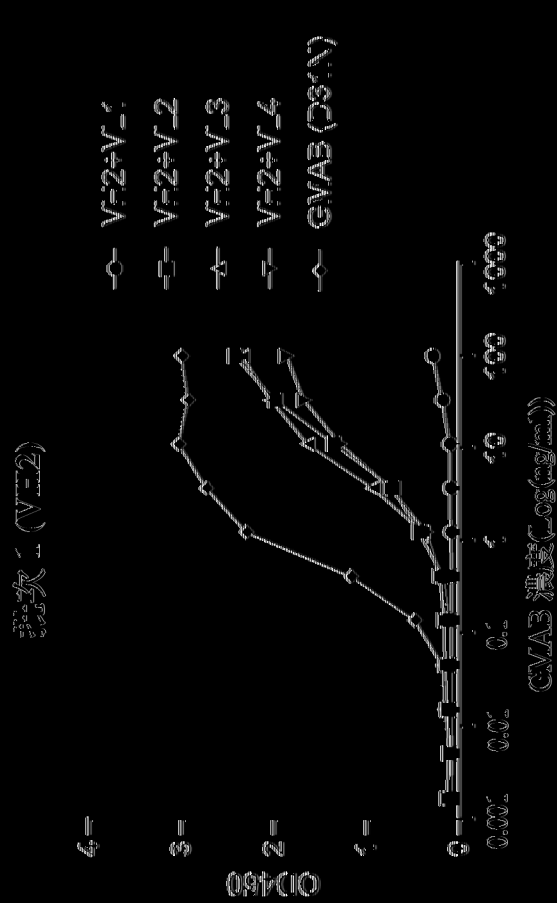


〔圖 11B〕



[圖 12A]

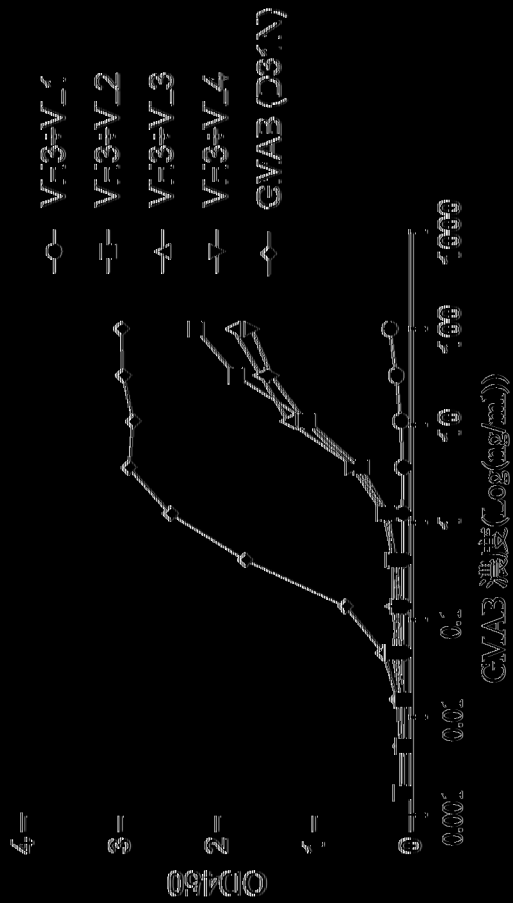
變體	EC50 (mg/ml)	標準偏差
11	256090	432.6
12	8273	14.0
13	665	11.2
14	9975	16.8
GVAB	592	11.0



[圖 12B]

變體	EC50 (mg/ml)	標準偏差
21	48703	83.4
22	13031	22.3
23	6269	10.7
24	6787	11.6
GVAB	583.7	11.0

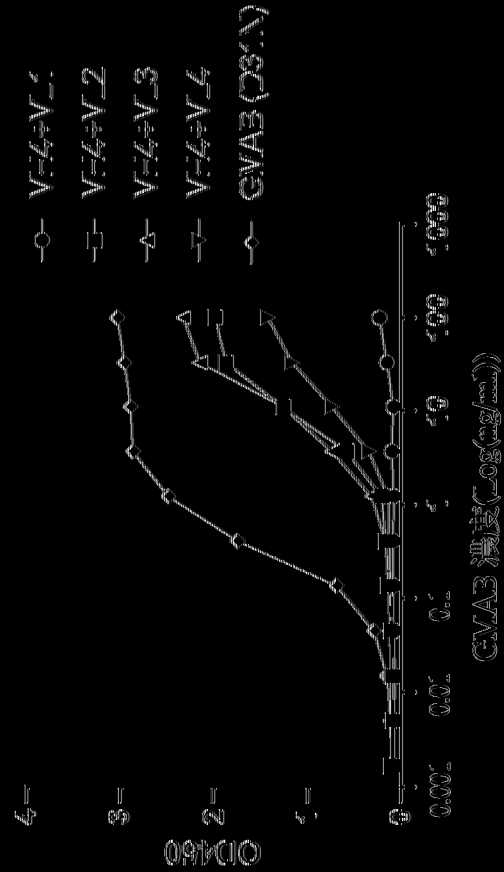
圖 12C (VES)



【圖 12C】

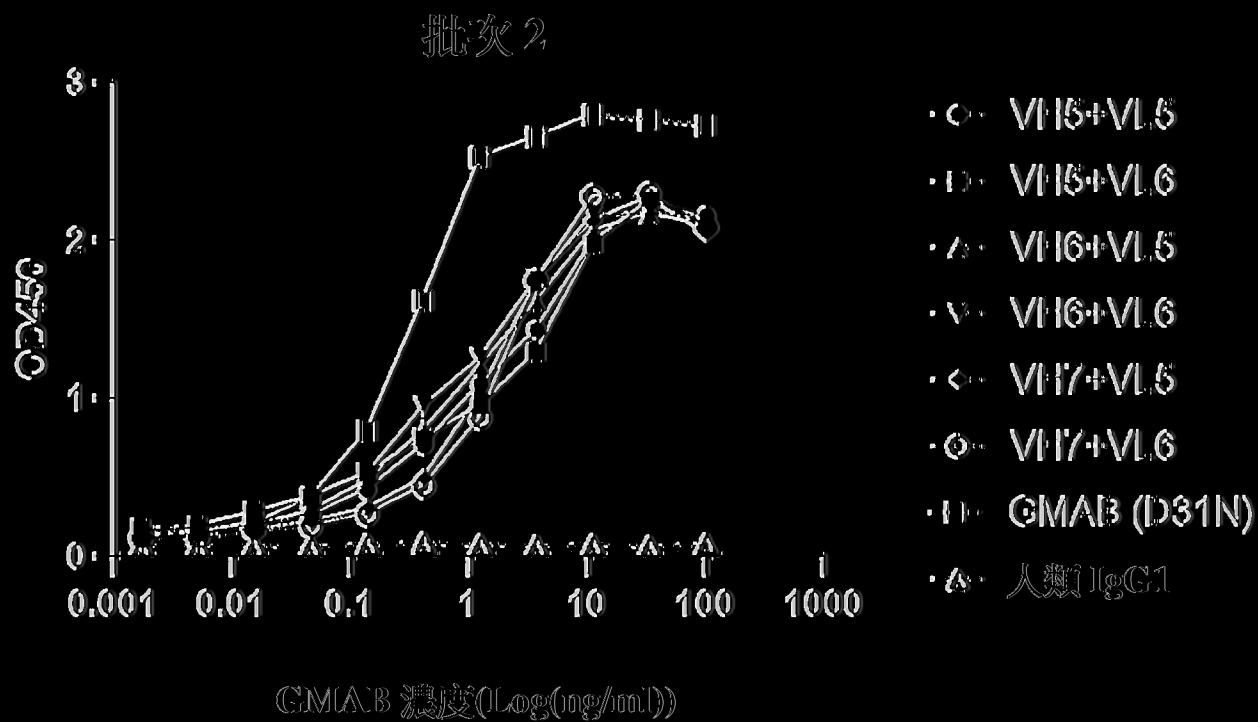
變遷	EC50 (mg/ml)	標準化率
31	1.02775	289.1
32	1.5343	43.2
33	74.9	20.9
34	7677	21.6
GVA3	355.5	1.0

圖 12D (VES)



【圖 12D】

變遷	EC50 (mg/ml)	標準化率
41	355.5	101.7
42	8375	24.0
43	10609	30.4
44	13513	38.7
GVA3	349.1	1.0



變體	IC50 (ng/ml)	標準化 IC50
55	1815	5.7
56	2602	8.1
65	1157	3.6
66	893	2.8
75	1477	4.6
76	1766	5.5
GMA3	320	1

(圖 12E)

未經處理
 3p-tpRNA
 V12=V1'
 V12=V1'-13p-tpRNA

車架號(EC50
 102775)

150=

件數

第1組102N反應(增加)

未經處理
 3p-tpRNA
 V12=V1'
 V12=V1'-13p-tpRNA

車架號(EC50
 256090)

150=

件數

第1組102N反應(增加)

處理後入時數

未經處理
 3p-tpRNA
 V12=V1'
 V12=V1'-13p-tpRNA

車架號(EC50
 35515)

150=

件數

第1組102N反應(增加)

未經處理
 3p-tpRNA
 V12=V1'
 V12=V1'-13p-tpRNA

車架號(EC50
 48703)

150=

件數

第1組102N反應(增加)

處理後入時數

處理後入時數

處理後入時數

(13)

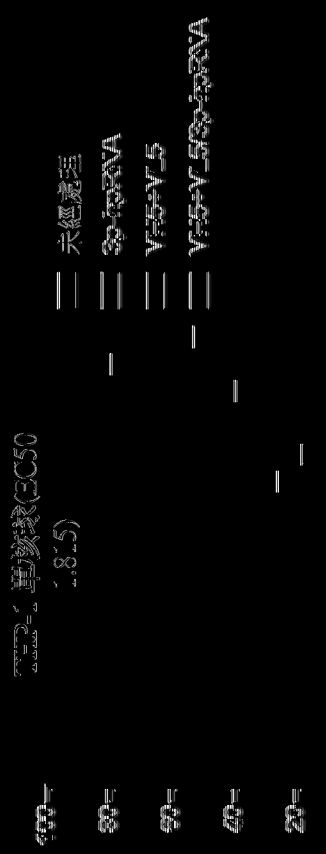


圖 15 (左) 單核糖 (EC50) 字數



圖 15 (右) 單核糖 (EC50) 字數

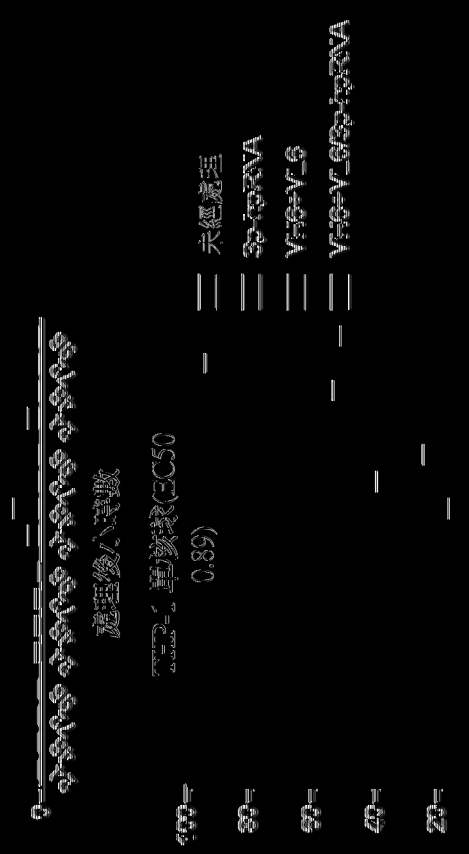
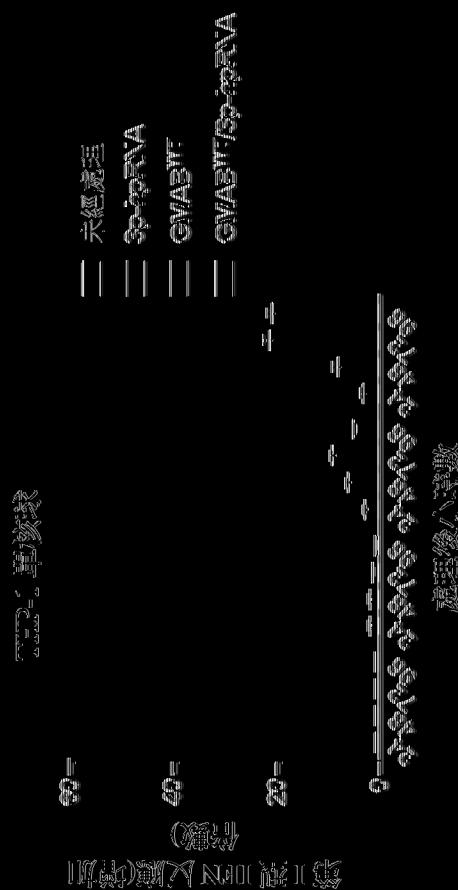
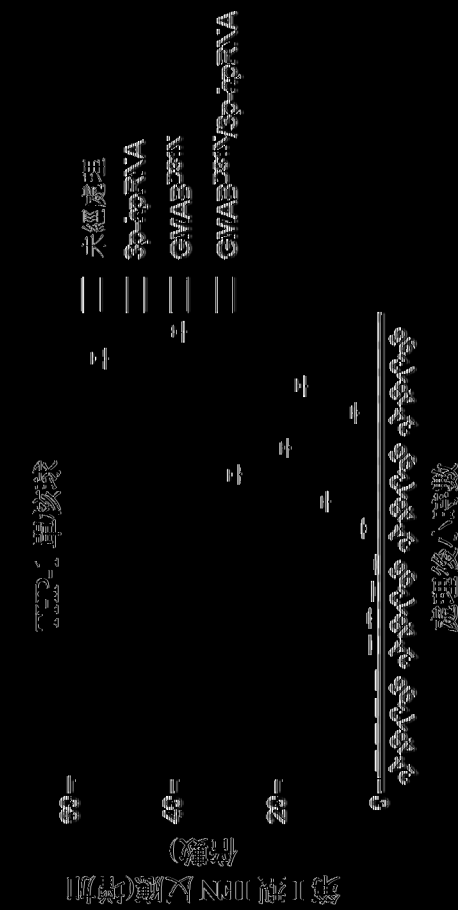


圖 16 (左) 單核糖 (EC50) 字數



圖 16 (右) 單核糖 (EC50) 字數

【圖 15】



量體大小
 250-350 μm

30 μm (ST)

20 mg/Kg 螢光染料 +
 30 μm (ST)
 真分率：4%

量體 VS 成像
 這次量體分鐘

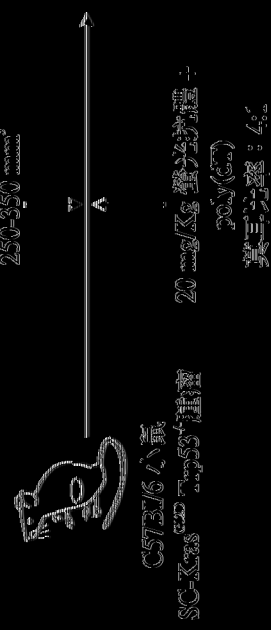
- 30 分鐘
- 2 小時
- 5 小時
- 24 小時
- 48 小時
- 96 小時

量體 VS 成像
 紅線生物分子數目
 (肝臟、腎臟、脾臟、心臟、肌肉、腸胃、神經、心臟及橫膈膜)

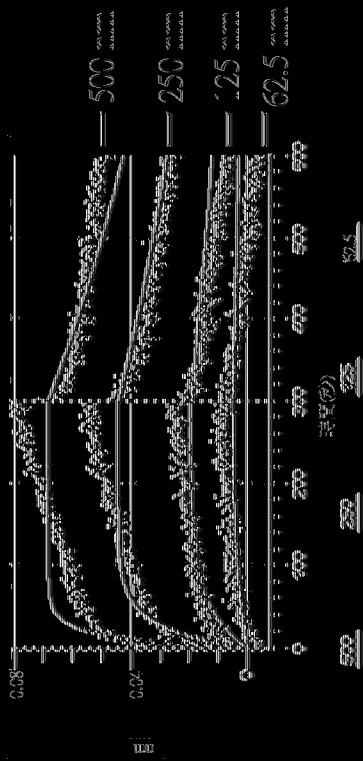
- 48 小時
- 96 小時

量體 VS 染色
 標準組織宜於固定場細胞
 百分比

- 2 天
- 4 天



S310-D31N-IgG4-CH=

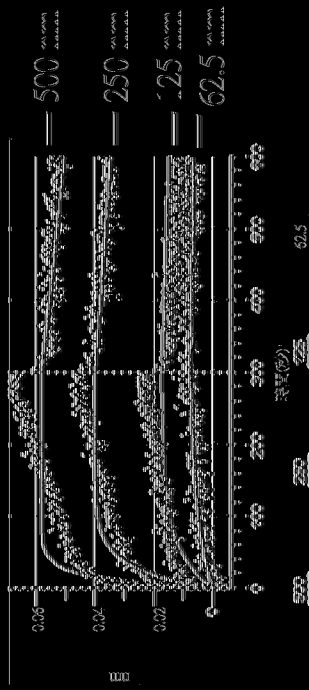


[19A]

S310-D31N-IgG4-CH=

S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

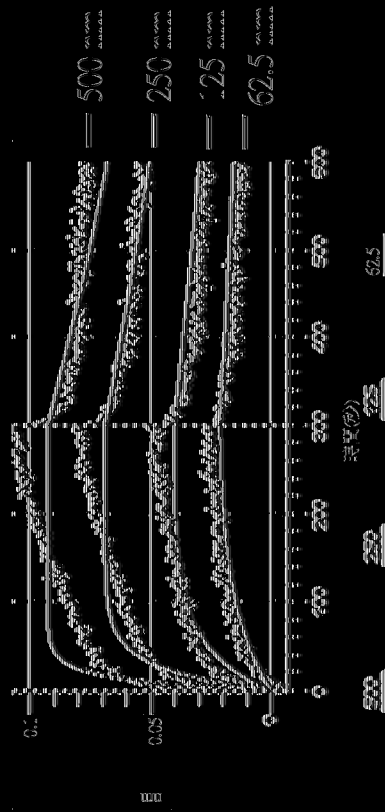


[19B]

S310-D31N-IgG4-CH=

S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

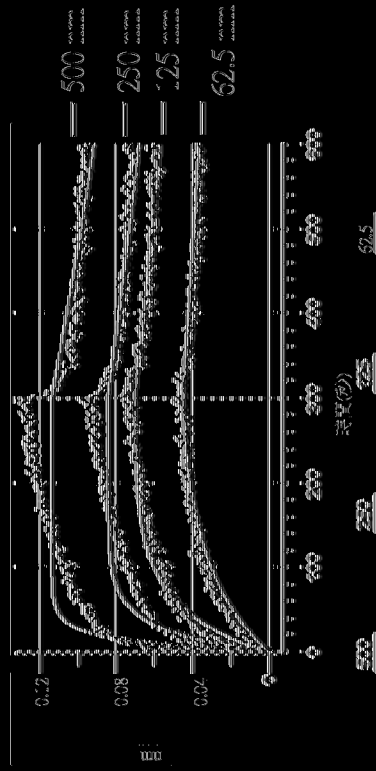


[19C]

S310-D31N-IgG4-CH=

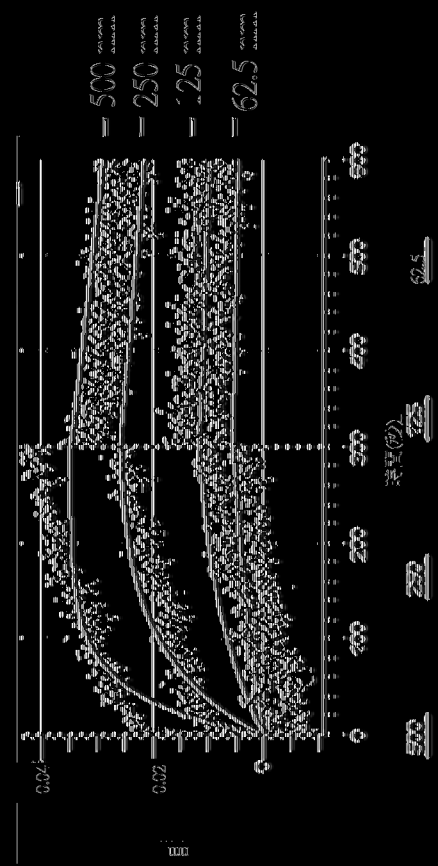
S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

S228P/E234A/E235A-IgG4-CH=

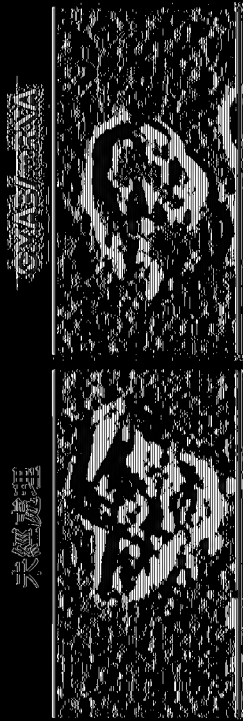


[19D]

LOSZ10-D3_{max}-gC4C_{max}=
 S28TR234A1235A1307QN134A_0C
 DNA3.4: Sp_{max}RNA ver.0.2



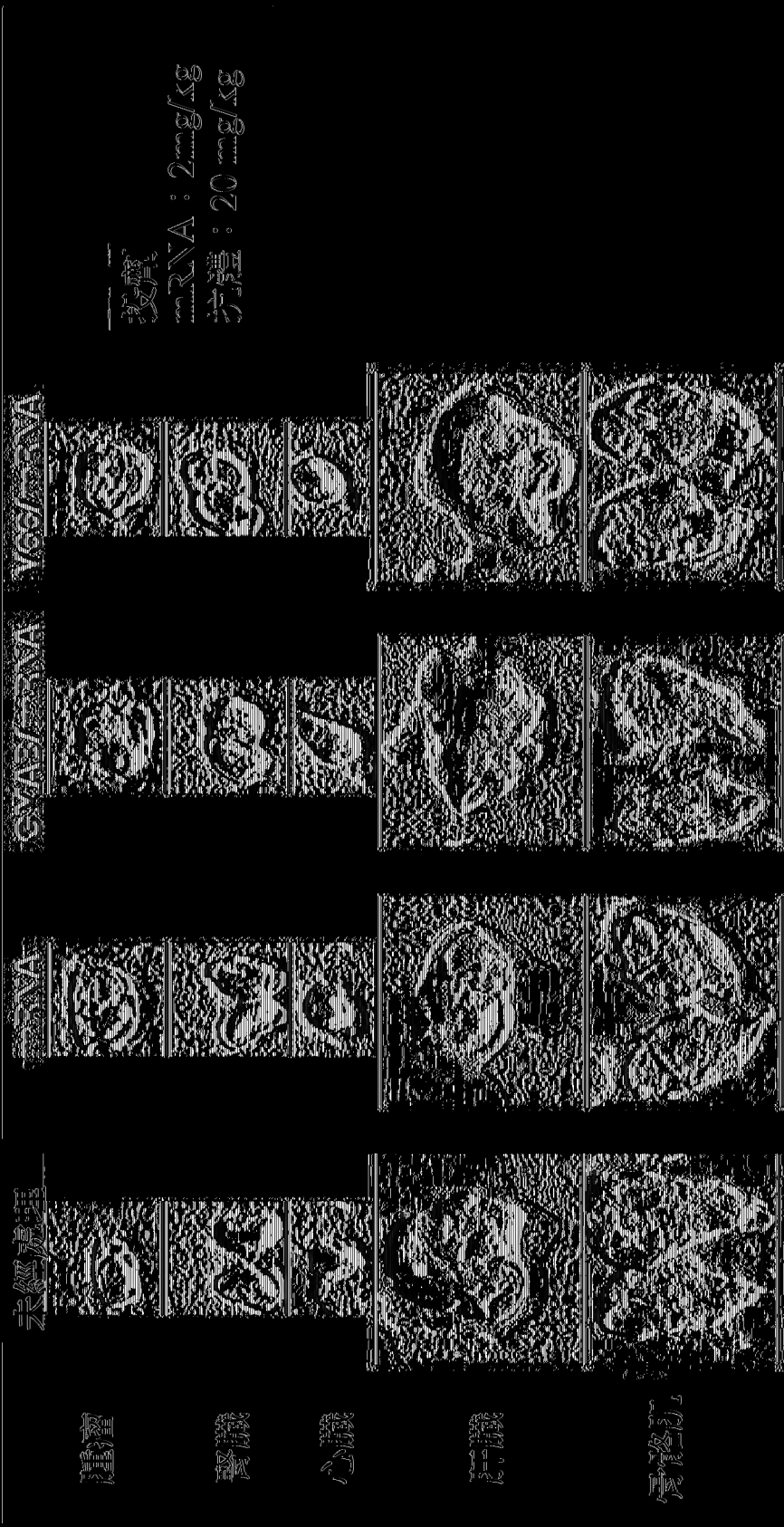
(H193)

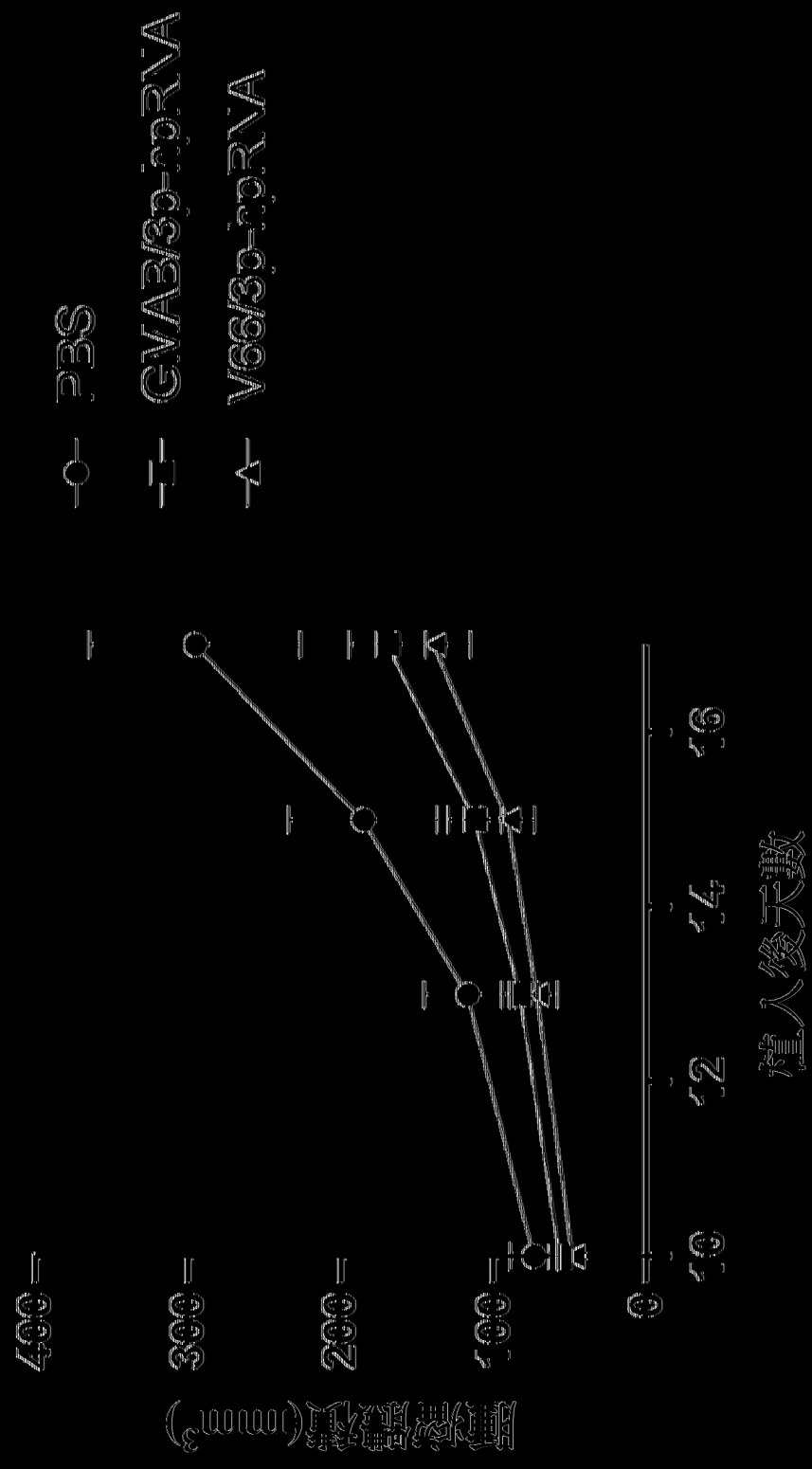


【圖 20A】



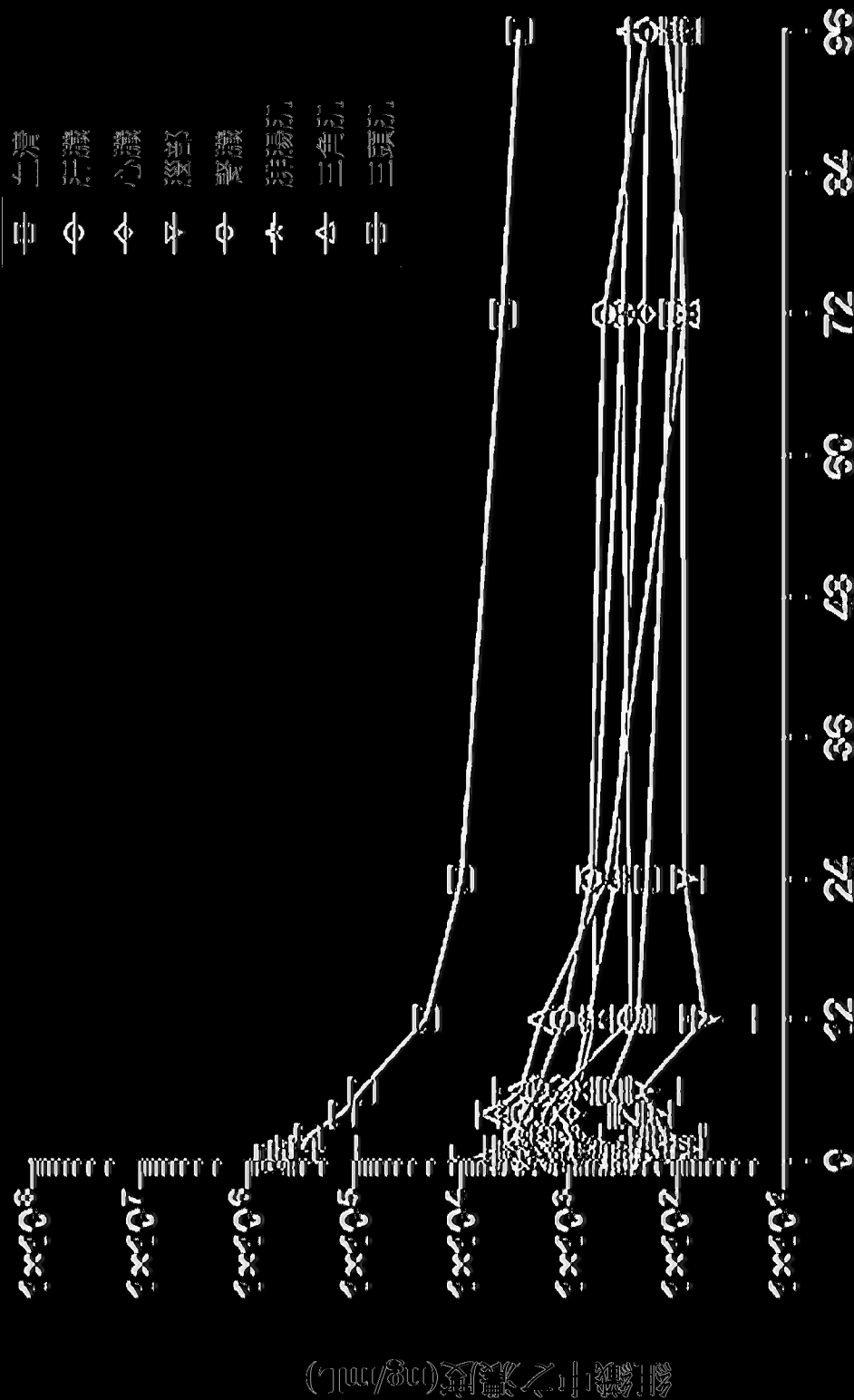
【圖 20B】





【圖 22】

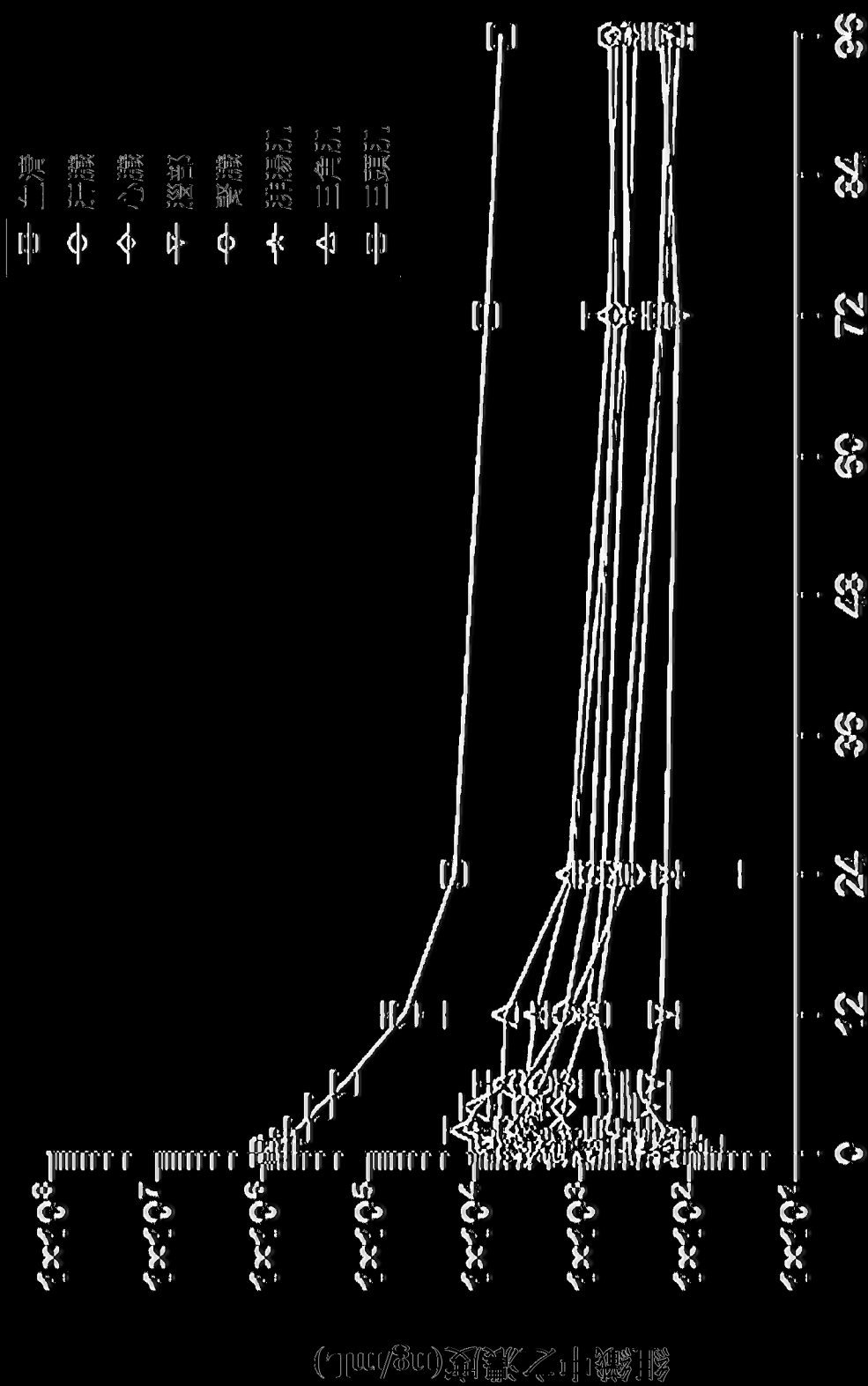
所有組織中之 V66 濃度 - 25 mg/kg



時間 (小時)

[圖 23A]

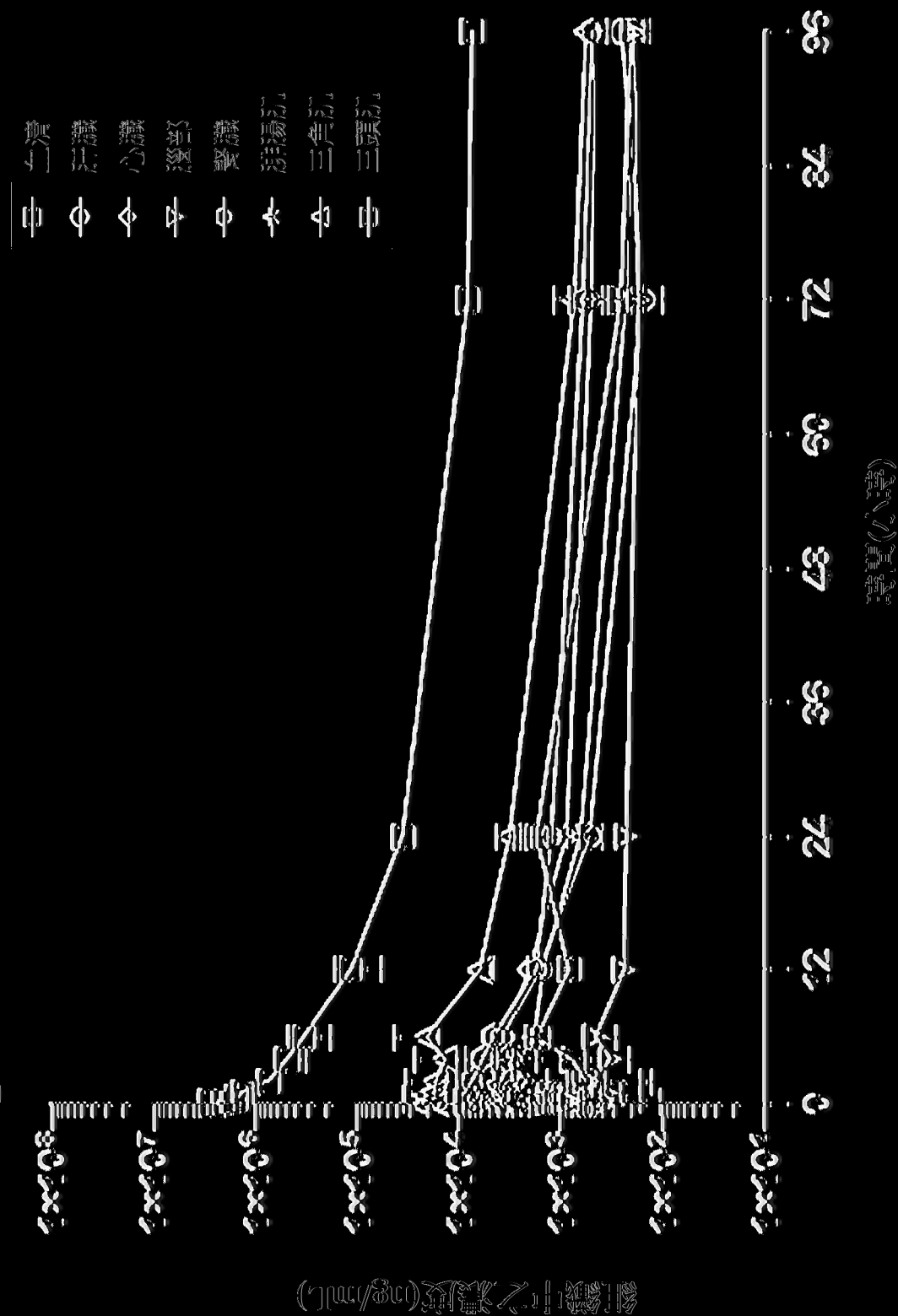
所有組織中之 V66 濃度 - 50 mg/kg



組織中之濃度 (mg/kg)

[圖 233]

所有組織中之 V66 濃度 - 100 mg/kg



【圖 23C】

血清分子之電泳比較

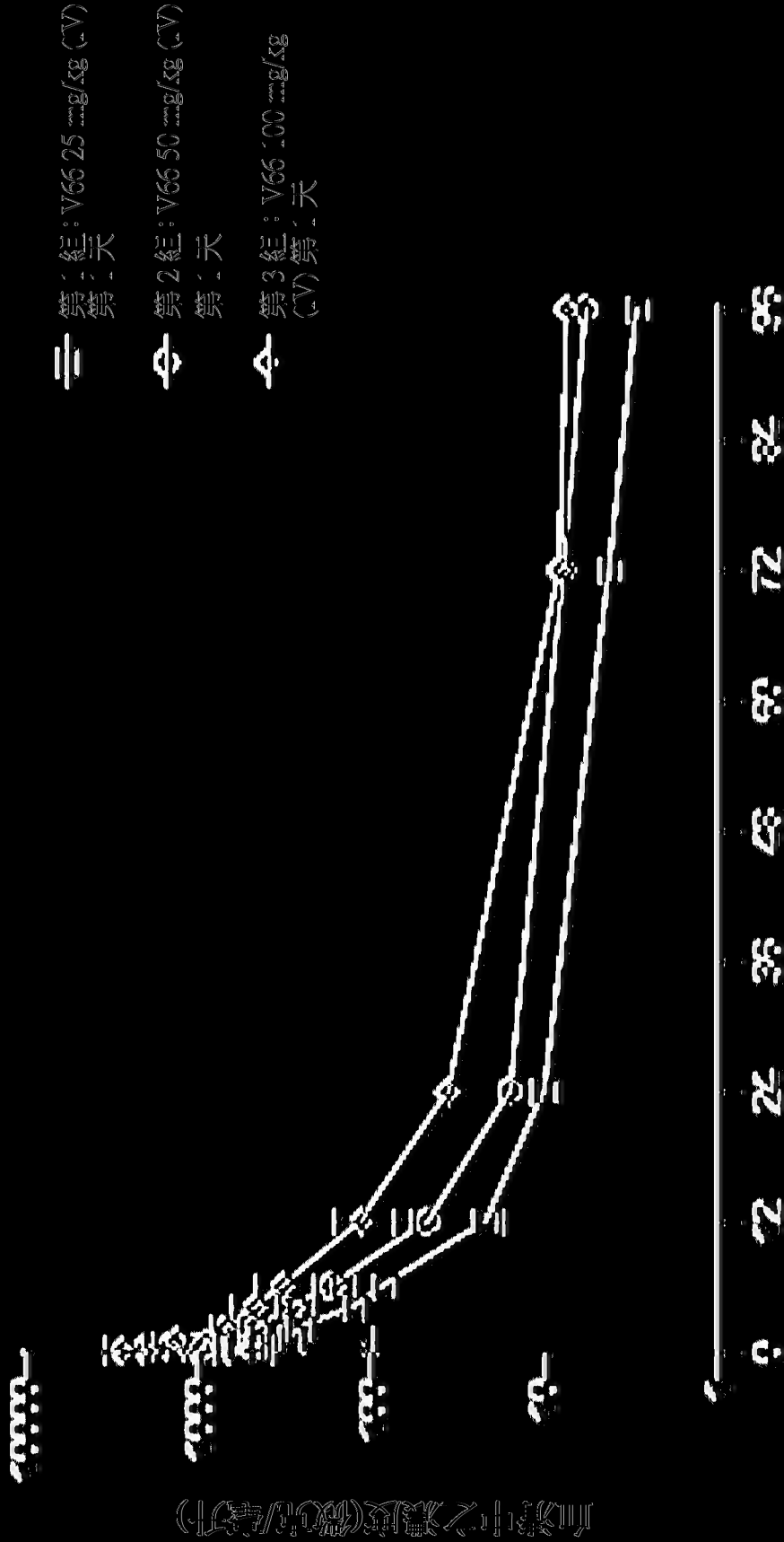
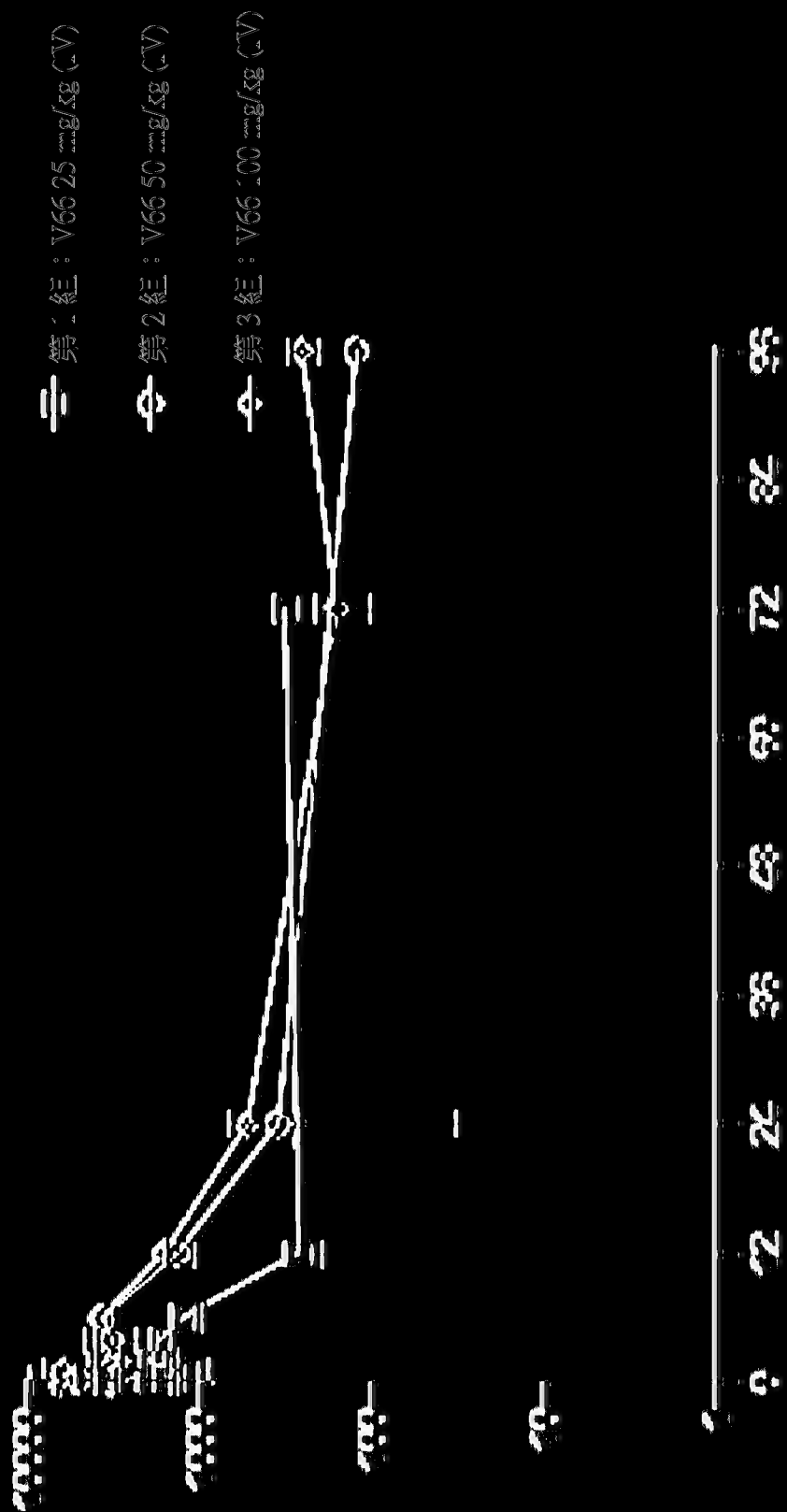


圖 1 (續前)

[圖 23D]

三級分子之電線圖

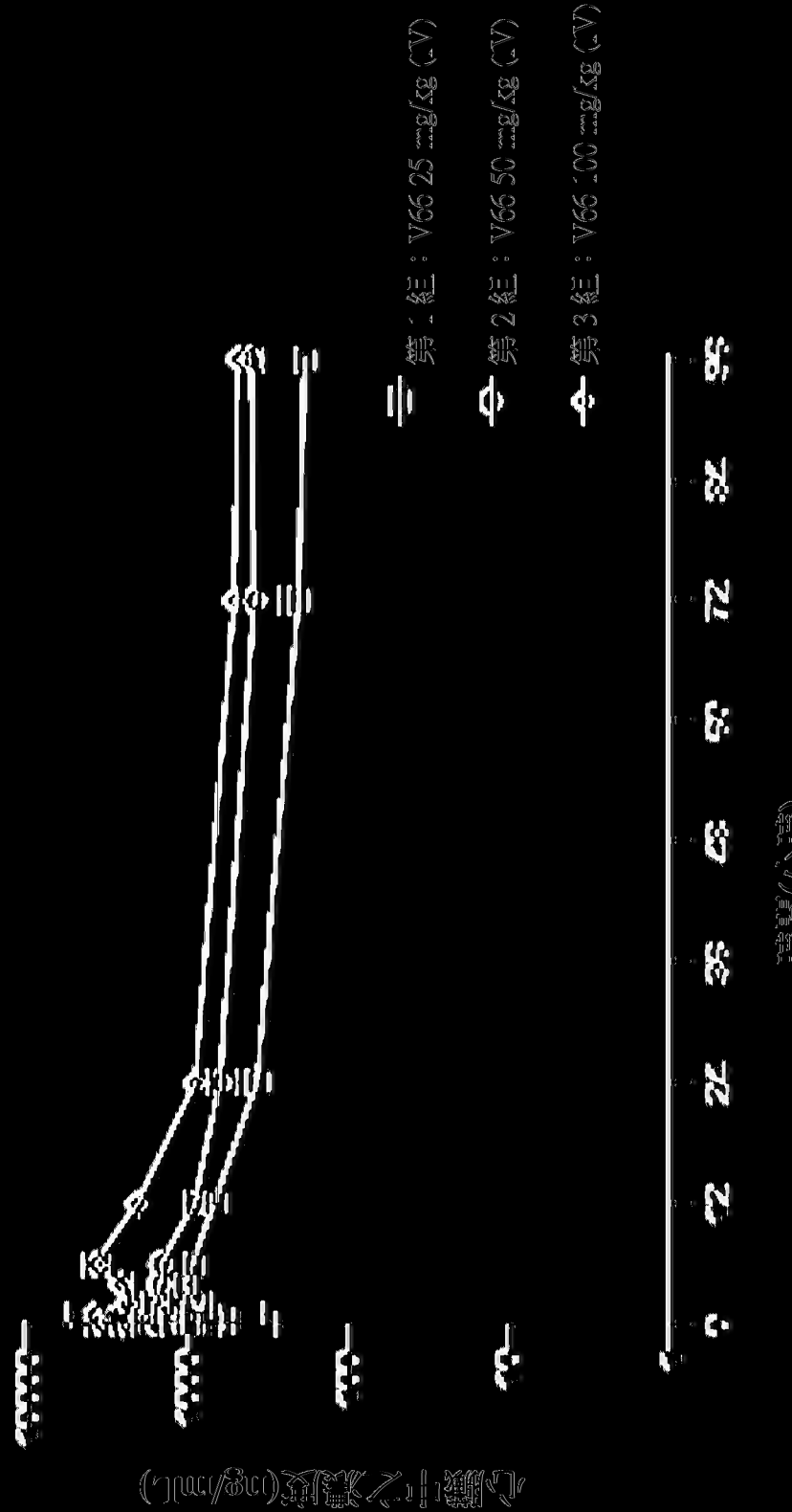


圖中各組之電線圖

(圖 23E)

[圖 23E]

心臟分子之重量分配



[圖 23F]

鹽部分之鹽類

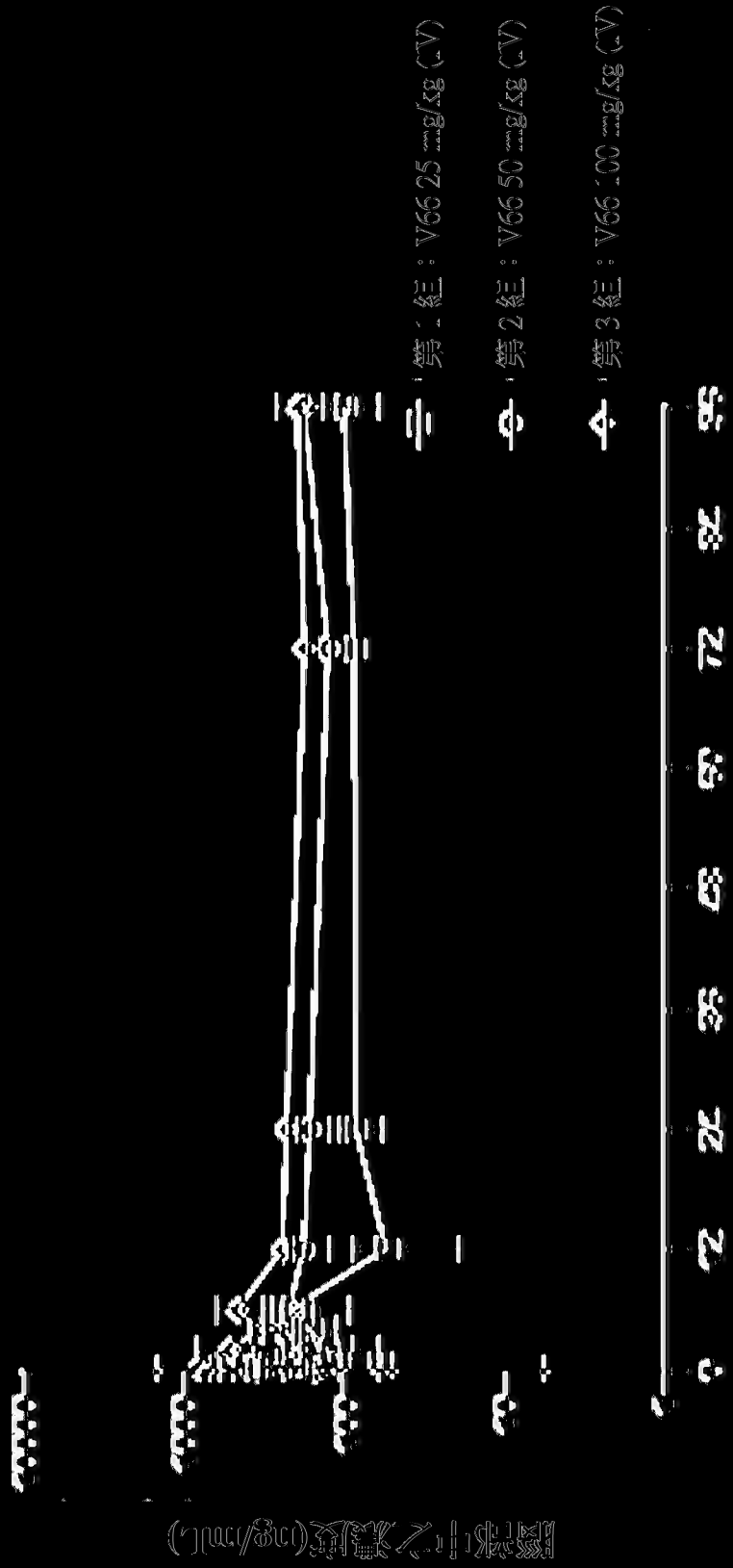
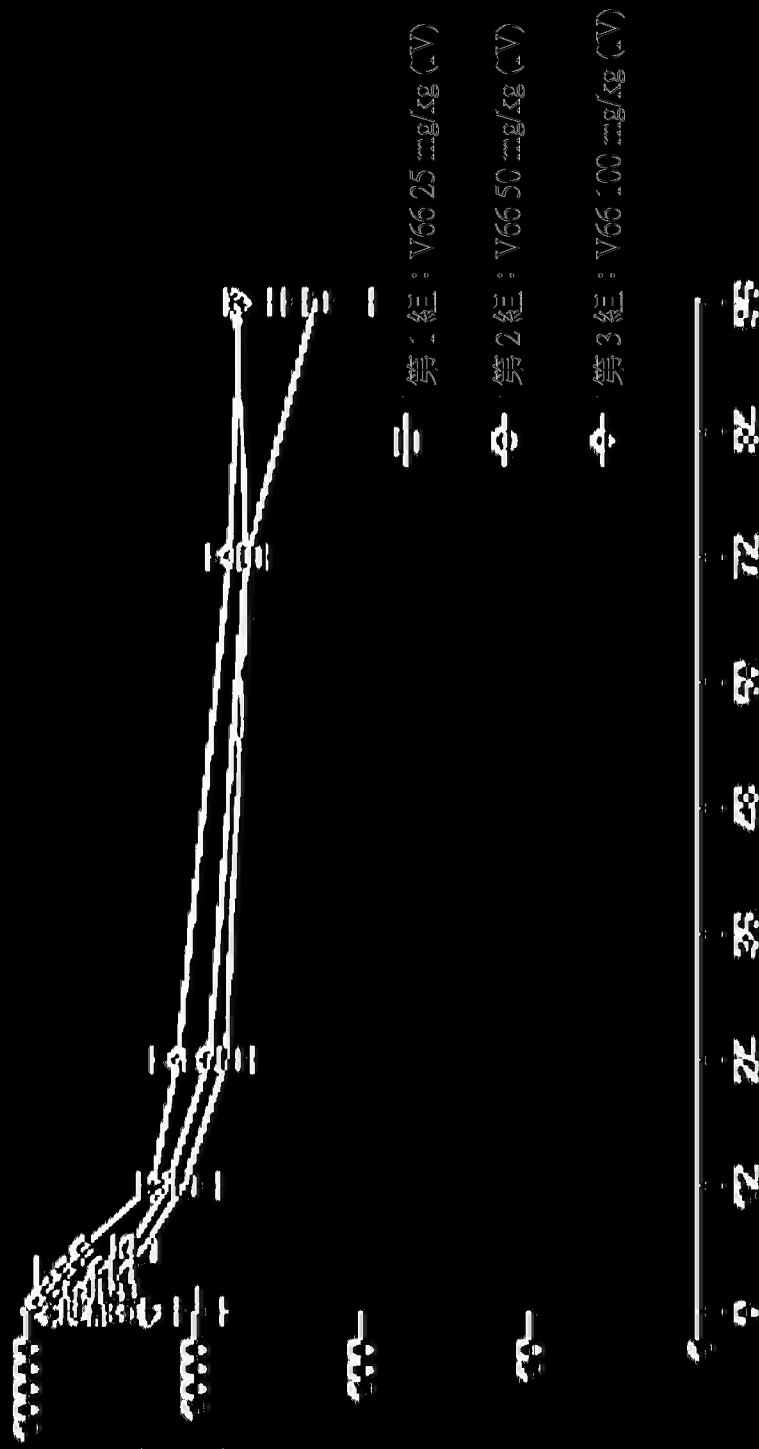


圖 23C

[圖 23C]

發機分子之離線分析

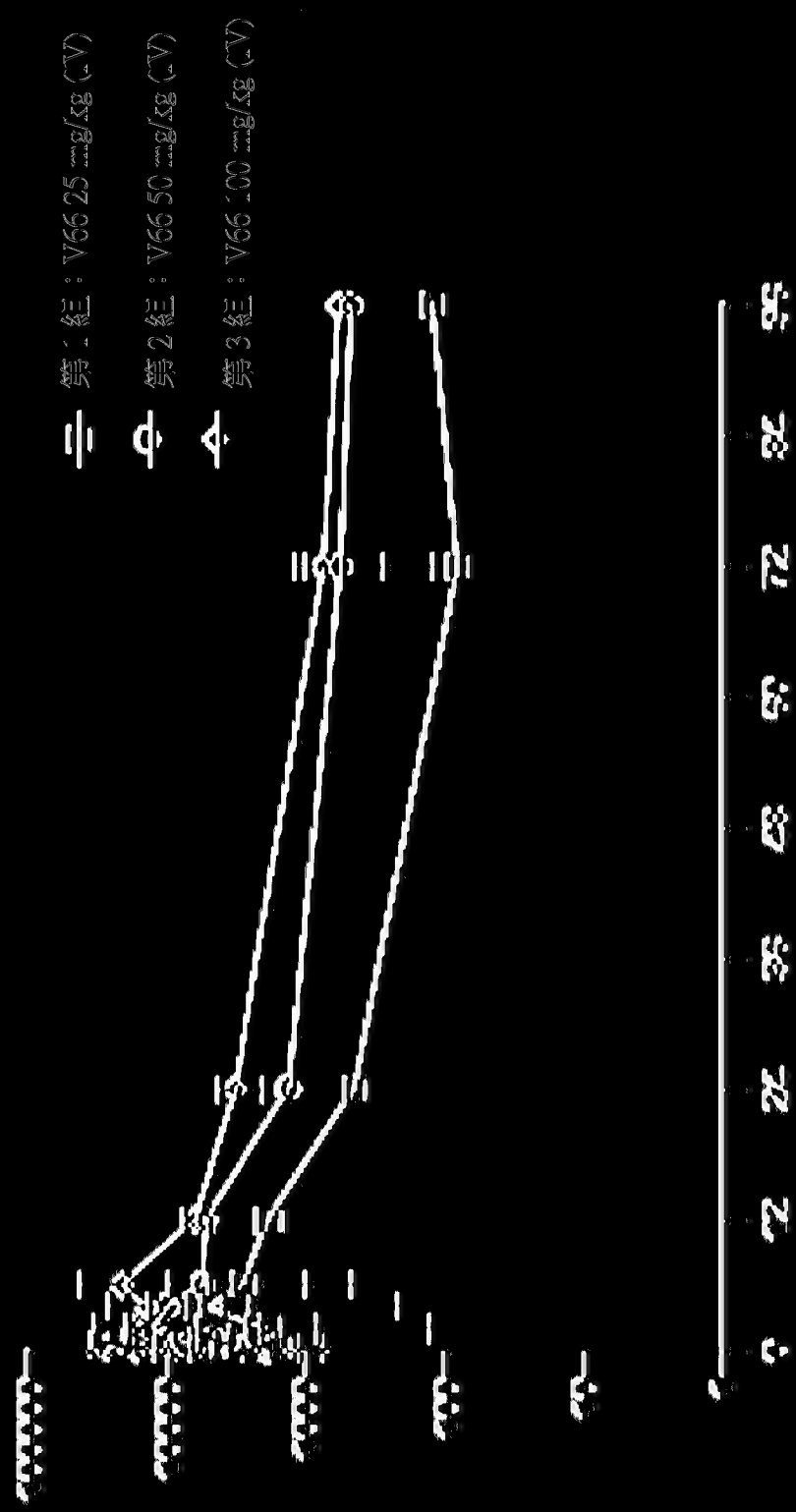


(mg/kg)之濃度(%)

圖 23

[圖 23]

三角印之連線比較



(mg/kg)劑量之不同連線比較

圖 23 (續)

[圖 23]

高場質分片之磁線比較



圖 1 高場質分片之磁線比較 (mg/kg)

[圖 23.2]

三項成分之殘留量比較

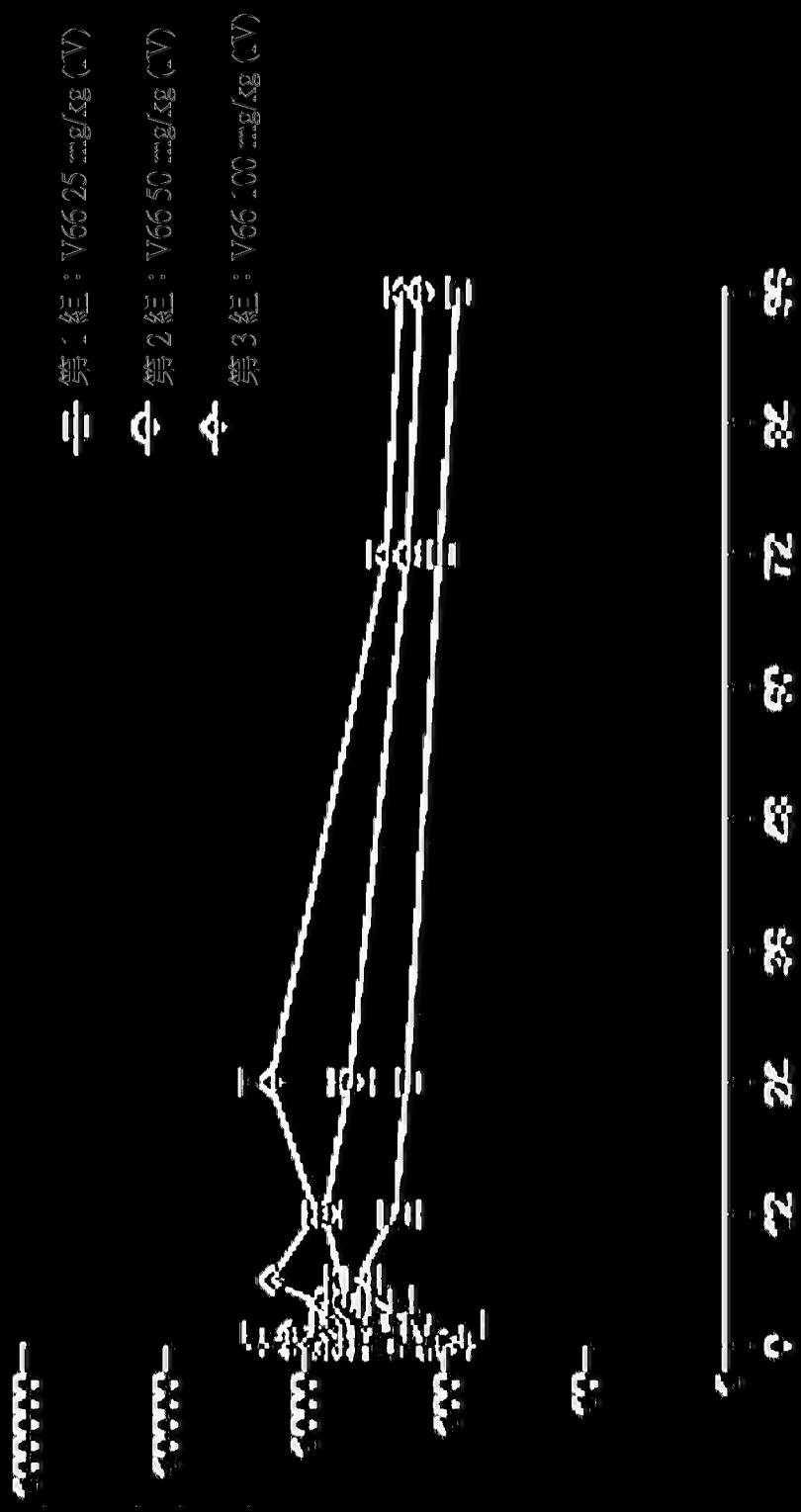
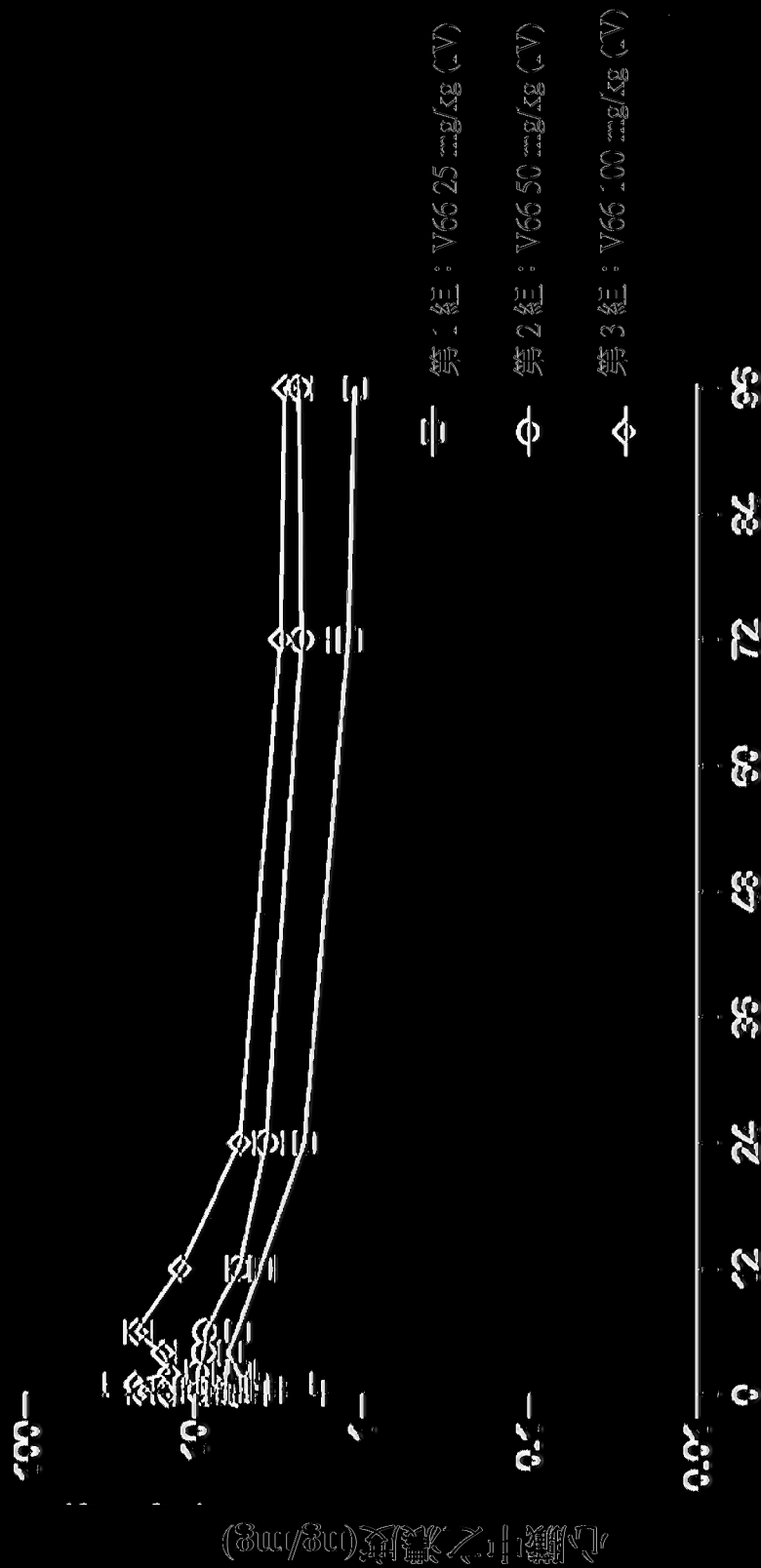


圖 2 (續)

圖 2 (續)

三項成分之殘留量比較 (mg/kg)

心臟分子之電壓比較



100 (100)

[圖 23]

圖部分之詳細圖式

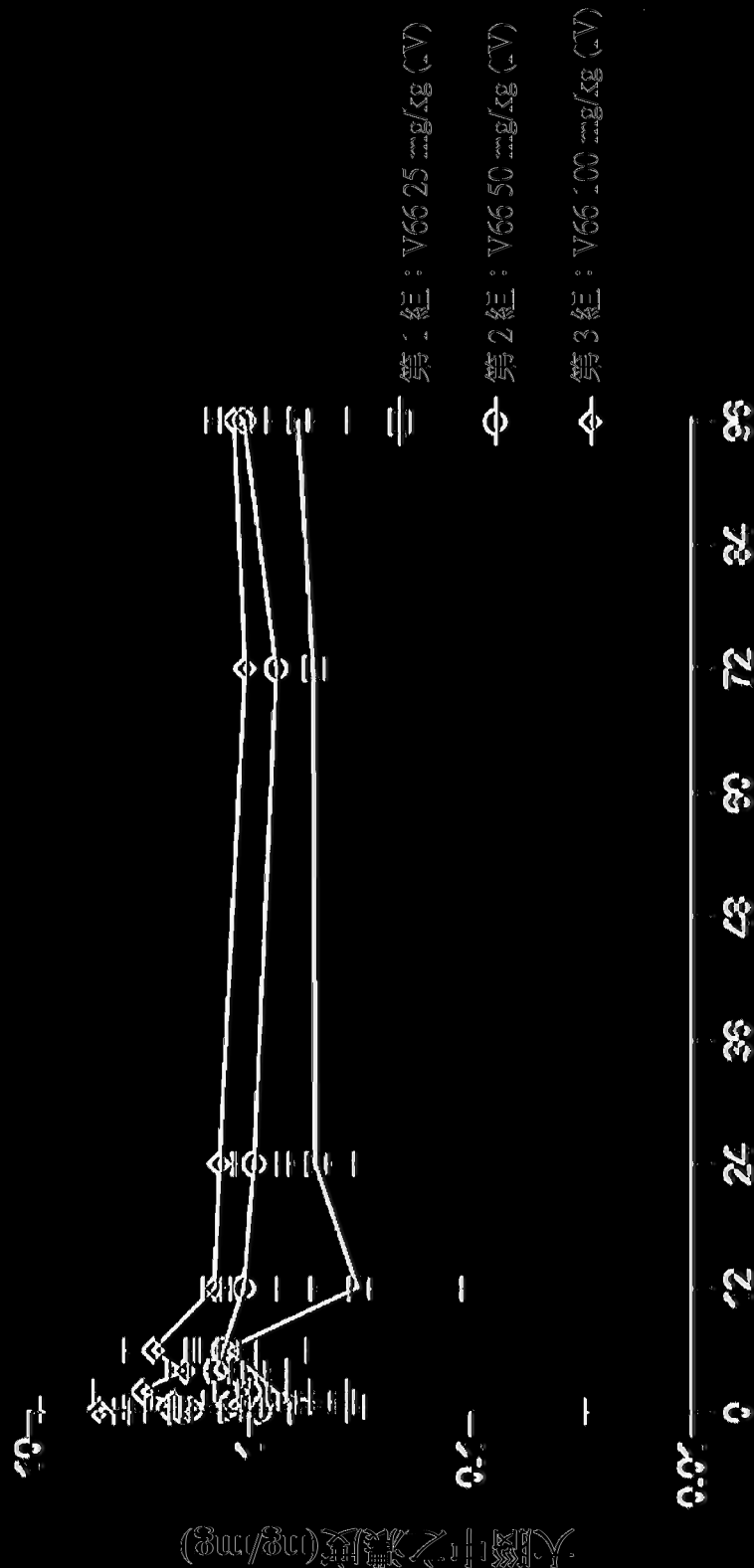
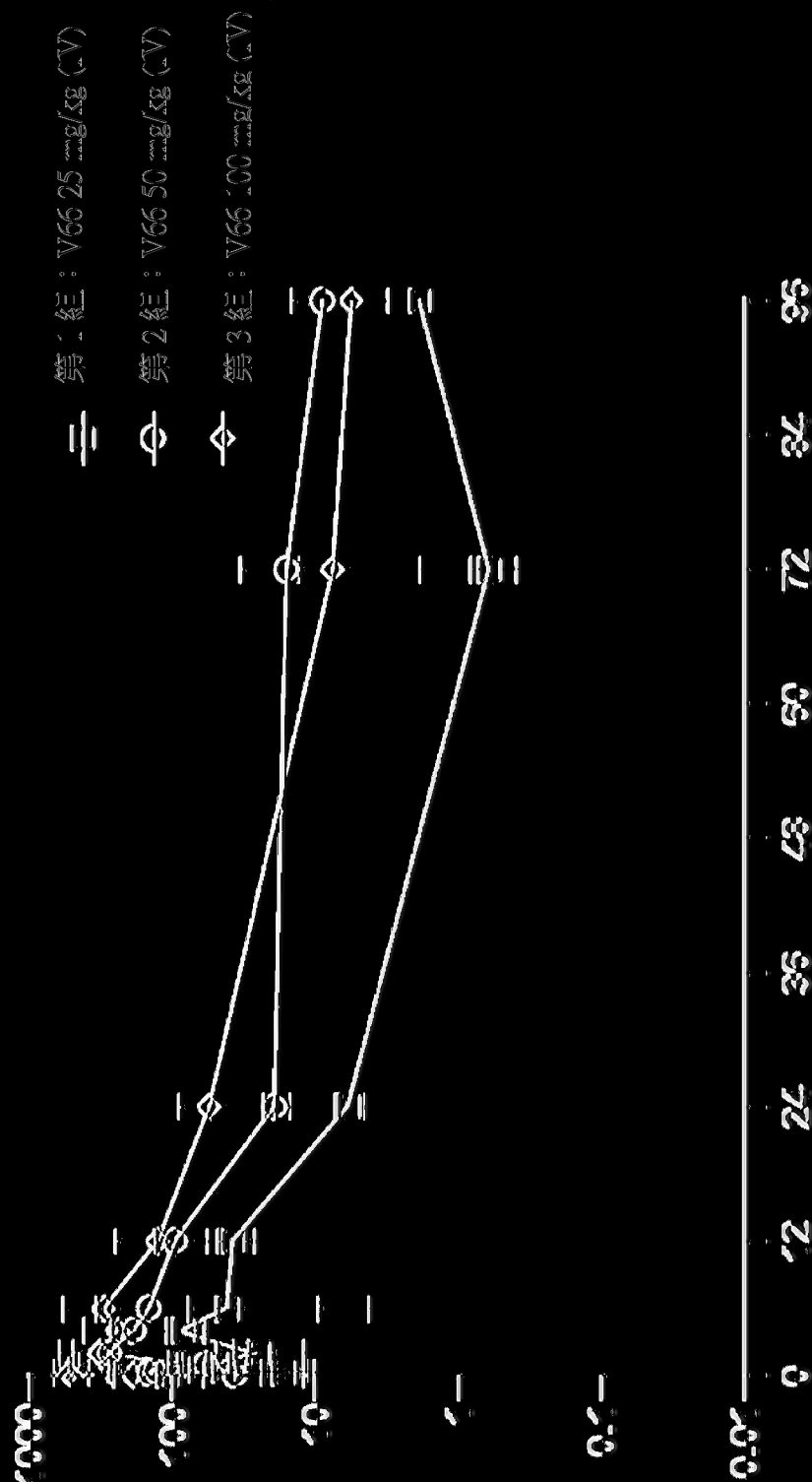


圖 23(V)

圖 23(V)

三角孔之穿孔板

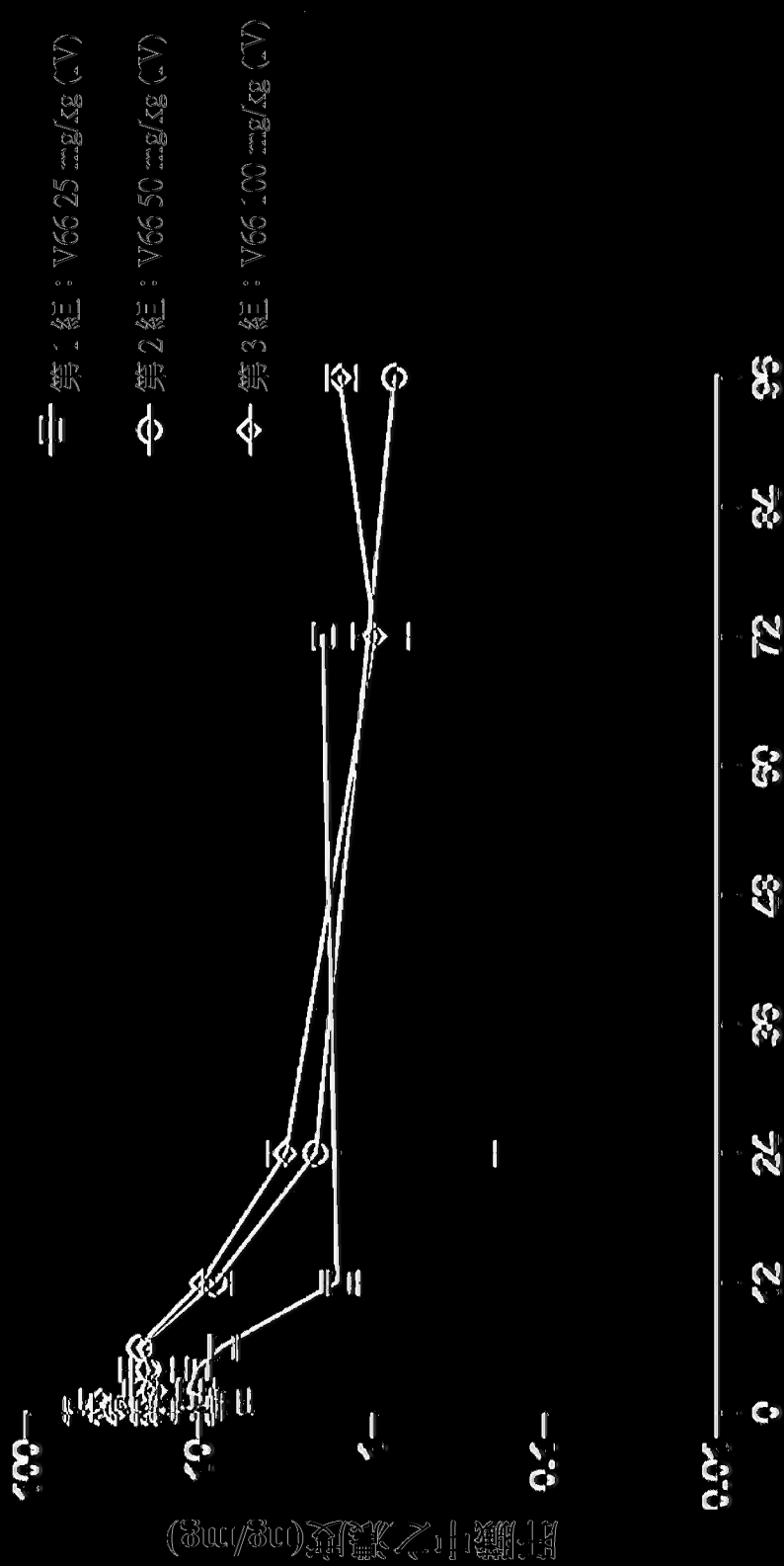


(圖 23N) 三角孔之穿孔板



[圖 23N]

有機分子之纖維化



時間 (分鐘)

[圖 230]

聚脲分子之脛組三比較

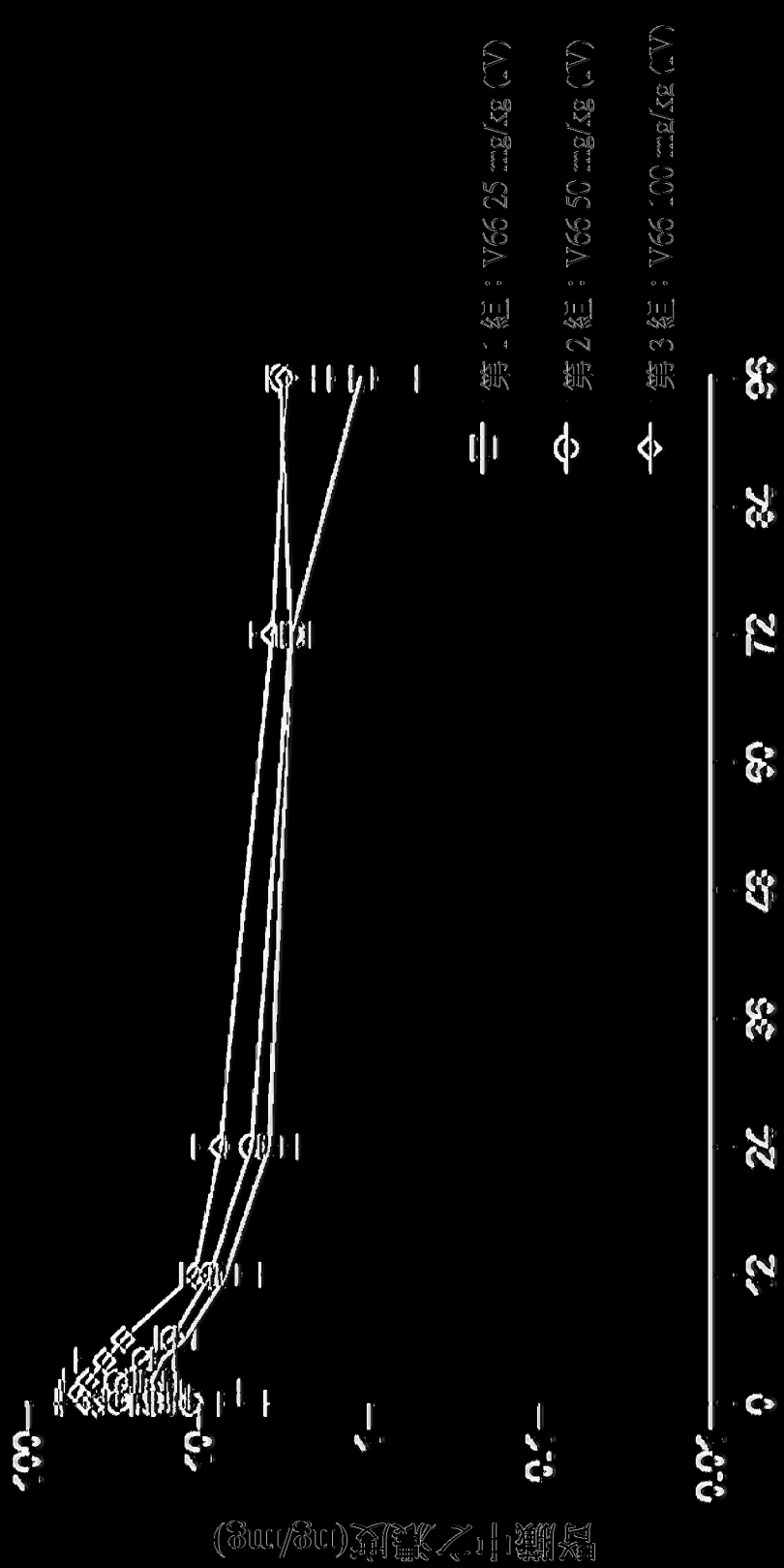


Figure 23

圖 23

葛蘭丹分子之詳細比較

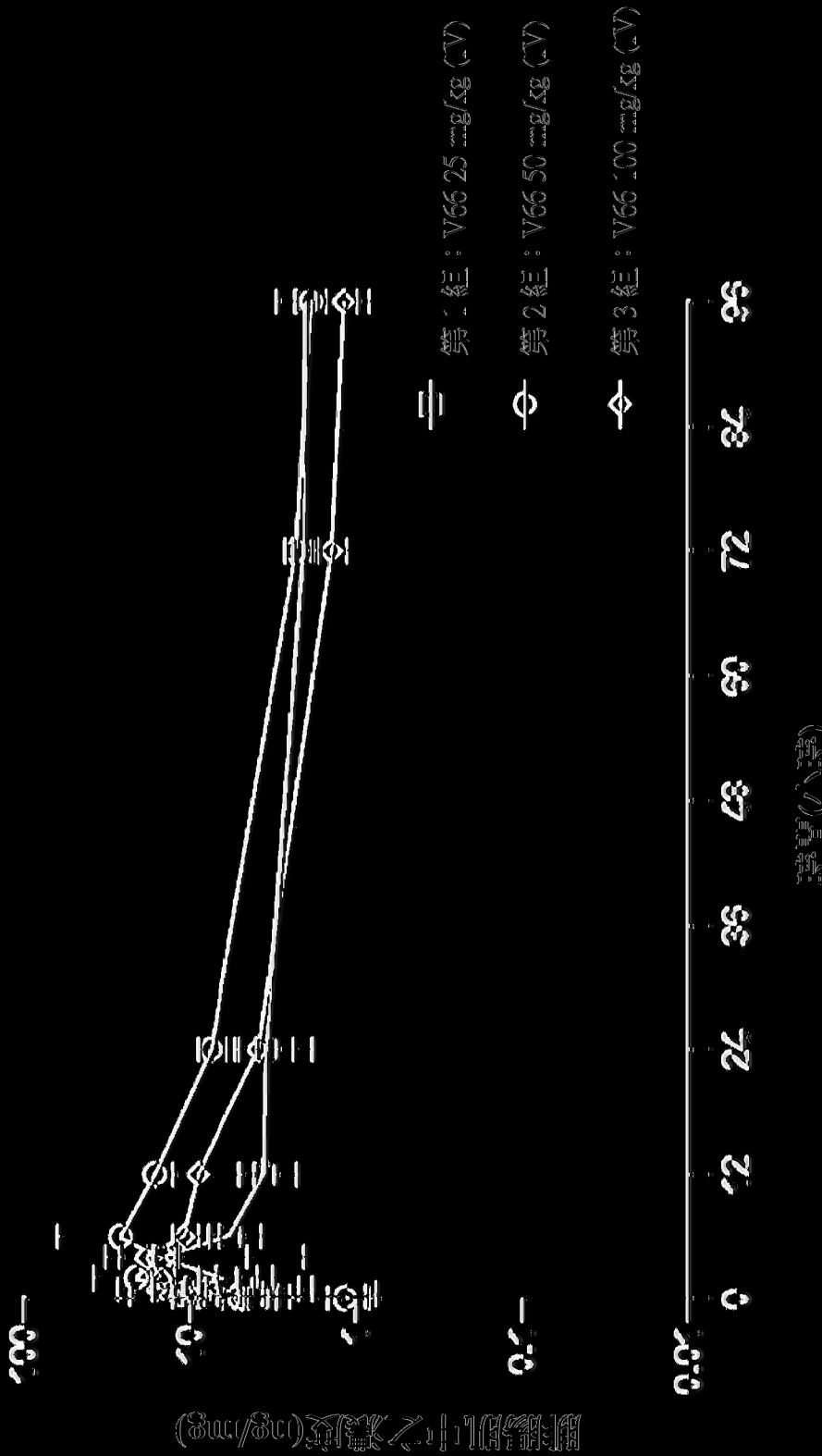


圖 23Q 葛蘭丹分子之詳細比較

第 1 組 = 50 mg/kg										
PK 參數	劑量	時間	單位	標準差	標準差	標準差	標準差	標準差	標準差	
C_{max} (ng/ml)	0.08	0.25	2760.52	0.08	0.08	349.02	2.00	4.00	6.00	0.08
C_{min} (ng/ml)	590276.88	2760.52	2239.55	2239.55	349.02	3246.55	2396.34	624.75	5942.34	
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/ml)	2204955.90	30892.42	39999.65	39999.65	3999.24	69223.02	47432.90	25444.59	57226.66	
藉由 AUC 推算 V66 濃度時間										
第 2 組 = 50 mg/kg										
C_{max} (ng/ml)	0.08	0.25	2.00	2.00	0.25	2.00	2.00	0.25	2.00	
C_{min} (ng/ml)	968396.57	5082.92	2597.07	2597.07	304.27	5074.80	3627.06	845.22	23993.33	
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/ml)	4286699.20	59892.28	56574.29	56574.29	24999.77	89006.07	98579.72	32556.60	27974.24	
藉由 AUC 推算 V66 濃度時間										
第 3 組 = 600 mg/kg										
C_{max} (ng/ml)	0.08	0.25	6577.94	2.00	0.25	2.00	4.00	24.00	0.25	
C_{min} (ng/ml)	2767693.90	6577.94	3745.26	3745.26	797.94	8280.64	2842.32	2737.25	26382.02	
AUC ₀₋₂₄ (h·ng/ml)	7890942.40	69522.06	93794.40	93794.40	22289.60	22979.97	59432.66	7244.90	32772.05	
藉由 AUC 推算 V66 濃度時間										

[圖 2(A)]

PK 參數	V6625 3g/450μ						
	全清	半清	全濁	全濁	全濁	全濁	全濁
$t_{1/2}$	5.00	0.85	0.81	0.81	0.88	0.88	0.85
半衰期(h)	4.02	0.80	0.84	0.80	0.87	0.88	0.80
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.08	0.25	0.08	0.08	2.00	4.00	0.08
C_{max} (ng/mL)	59075.88	2790.52	229.26	349.01	3205.55	2895.24	524.75
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2200955.90	30882.41	3098.65	3098.21	9923.01	4732.80	5511.39
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2375278.70	45674.88	5098.28	3009.57	7795.22	7092.29	2295.56
AUC %Extrap (%)	7.21	0.29	35.20	7.02	2.11	36.26	31.02
$t_{20\%}$ (hr)	64.58	2504.26	4900.41	4789.28	5532.05	3678.88	9880.88
$C_{0.5h}$ (ng/mL)	30.82	56.26	489.42	888.30	320.66	367.75	225.86
二	二	6	5	8	2	6	3

註: AUC_{0-∞} 係 V66 濃度曲線

[圖 24.3]

第 2 頁

V6630.02/45.1M

PK 參數	← 量	日期	時間	位置	儀器	三號站	三號站	三號站
\bar{P}	1.00	0.79	0.79	0.79	0.25	0.57	0.90	0.90
淨量(公噸)	49.00	28.95	72.95	228.25	388.95	256.68	37.25	45.89
C_{max} (ng/mL)	0.08	0.25	2.00	0.25	2.00	2.00	0.25	2.00
C_{min} (ng/mL)	999999.97	9999.97	9999.97	9999.97	9999.97	9999.97	9999.97	9999.97
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4388886.70	58897.28	38874.29	74899.77	88999.97	98999.77	38899.97	79742.6
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	4388225.99	62229.72	97899.76	79898.68	23889.29	22889.77	42882.26	28892.79
AUC % _{extrap} (%)	8.85	5.88	42.09	7.89	25.72	20.79	29.88	5.57
$T_{1/2\alpha}$ (h)	775.65	2202.85	58799.92	228888.24	28899.97	7722.57	88888.89	5722.65
$C_{0.5h}$ (ng/mL)	9999	8899.95	99988	7792.6	42298	42298	2288.57	247.67
備註 AUC _{0-∞} = V66 預測值	=	5	6	8	4	3	7	2

[圖 24C]

2.7 參數	V6600 2.7/3.0V							
	1	2	3	4	5	6	7	
ρ	0.86	0.79	0.88	0.88	0.88	0.86	0.82	0.86
半導體(V _{BE})	29.95	29.87	77.07	79.77	54.02	60.65	24.30	24.30
V _{BE} (V _{BE})	0.68	0.25	2.00	0.25	2.00	4.00	24.00	0.25
C _{base} (ng/mm ²)	2757889.00	6577.96	375526	797.96	8291.66	2965.52	5787.5	25882.02
A _{UV} (V _{BE})(ng/mm ²)	7829964.00	69822.08	25799.00	22299.60	22972.97	5962.66	7226.00	3272.05
A _{UV} (V _{BE})(ng/mm ²)	8299962.00	7552.66	26907.65	4982.90	25882.66	7882.05	34539.88	34539.88
A _{UV} % _{UV} (%)	3.06	9.05	35.95	51.28	22.25	25.08	5.82	5.82
V _{BE} (V _{BE})	525.89	37654.68	7398.48	25985.58	6855.00	8299.85	2088.42	2088.42
C _{UV} (V _{BE})	2.28	23982	682.86	2292.85	592.82	242.97	292.77	292.77
備註: A _{UV} 為 V66 漏電率	2	6	4	8	3	7	5	2

[2/2]